

Rec'd PCT/PTO 08 APR 2005

10/530903

PCT/JP 03/13053

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

10.10.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 1月31日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-024183
[ST. 10/C]: [JP, 2003-024183]

出 願 人
Applicant(s): 中外製薬株式会社

REC'D 27 NOV 2003

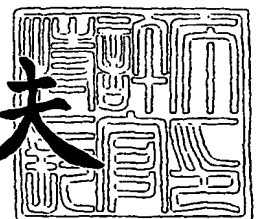
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
 【整理番号】 022758
 【提出日】 平成15年 1月31日
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 C07C

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市初沢町 1 2 2 7 - 4

【氏名】 山田 幸子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区大井 1 - 3 4 - 4

【氏名】 清水 正人

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県松戸市北松戸 3 - 9 - 2

【氏名】 岩崎 由紀子

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2
 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠武

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100111420

【弁理士】

【氏名又は名称】 金本 恵子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-297366

【出願日】 平成14年10月10日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0107764

【プルーフの要否】 要

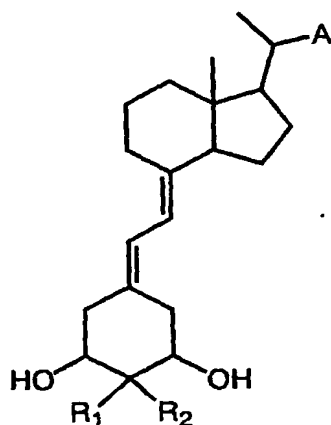
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2, 2-ジ置換-1 α , 25-ジヒドロキシー-19-ノルビタミンD誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】



式 (I)

(式中、

R₁ および R₂ は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1-10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1-10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2-15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2-15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R₁ および R₂ が一緒になって、無置換の炭素数 3-6 のスピロ環状アルキル基、または置換された炭素数 3-6 のスピロ環状アルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子を含む無置換の炭素数 3-6 のスピロヘテロ環、またはヘテロ原子として酸素原子を含む置換された炭素数 3-6 のスピロヘテロ環を形成し；

A は、無置換の炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または置換された炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または無置換の炭素数 2

—14の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数2—14の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)

で表される化合物。

【請求項2】 一般式(I)において、

R1およびR2は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数1—8の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数1—4の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基を有する炭素数1—8の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数2—8の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数1—4の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基を有する炭素数2—8の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R1およびR2が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも1個の炭素数1—4の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシラン、または炭素数1—4の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロオキシランを形成し；

Aは、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数1—12の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数1—12の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数2—14の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)

である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 一般式(I)において、

R1およびR2は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数1—6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および炭素数1—3の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のアルキルオキシ基およびフェニル基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも

も1個の置換基を有する炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数2-4の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R1およびR2が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも1個の炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシランを形成し;

Aは、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-10の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-8の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数4-12の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)

である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 一般式(I)において、

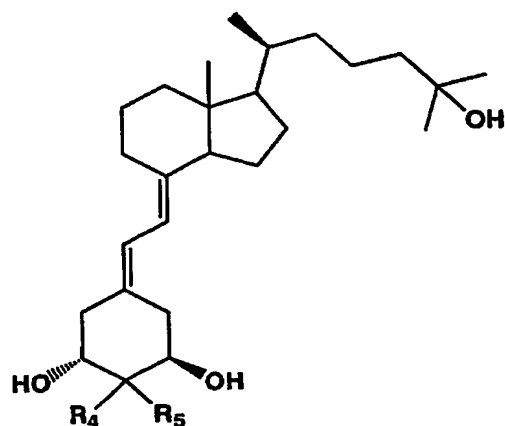
R1およびR2は、同一または異なって、水酸基、または無置換の炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはフッ素原子および無置換の炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基を有する炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すか、あるいは、R1およびR2が一緒になって無置換のスピロオキシランを形成し;

Aは少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数5-7の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)

である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 一般式(IV):

【化 2】



式 (I V)

(式中、

R 4 および R 5 は、一方が水素原子を表し、かつ他方が水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または -OR 6 (ここで、R 6 は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)を表す、あるいは R 4 および R 5 が一緒になって =CR 7 (ここで、R 7 は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す))

である化合物。

【請求項 6】 請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体あるいは希釈剤を含む医薬組成物。

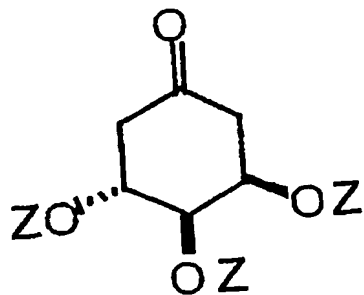
【請求項 7】 細胞の分化に異常を伴う疾患を治療あるいは予防する方法であって、そのような治療あるいは予防を必要とする対象に、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む方法。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物の細胞の分化に異常を伴う疾患治療用の医薬組成物製造への使用。

【請求項 9】 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項記載の化合物を製造する方法であって、

一般式 (I I) :

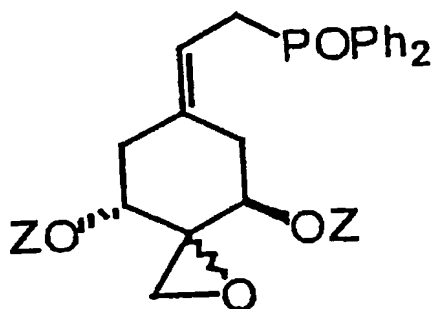
【化3】



式 (I I)

(式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表す)
で表される化合物から一般式 (I I I) :

【化4】



式 (I I I)

(式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表し、Phはフェニル基を表す)

の化合物を得る工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なビタミンD誘導体に関するものであり、詳しくは、新規な2, 2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体および新規な20-Epi-19-ノルビタミンD誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

活性型ビタミンD₃ (1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃、1,25-(OH)₂D₃) はカルシウムおよびリンの代謝調節ホルモンとして知られている他に、細胞の分化誘導や増殖抑制作用、免疫調節作用など多彩な生物作用を発揮する。これらの作用は、核内に存在するビタミンD受容体 (VDR) を介する標的遺伝子の転写制御により発現する。1,25-(OH)₂D₃は、腎性骨異常栄養症、D-抵抗性くる病、副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症や乾癬症の治療薬に適用されている。癌や免疫治療薬としても期待されているが、癌や免疫治療薬としての有効量で高カルシウム血症を併発することから、血清カルシウム上昇作用と細胞の分化誘導作用を分離したビタミンD誘導体の開発が望まれた。選択的に細胞の分化誘導作用を持つ誘導体の合成研究の多くは側鎖の修飾に向けられてきたが、デルーカ等により1,25-(OH)₂D₃から19-エキソメチレン基を除去したA環修飾体、19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (以下19-nor-1,25-(OH)₂D₃とも記載する) が合成された (Perlman K. L., Swenson R. E., Paaren H. E., Schnoes H. K., DeLuca H. F., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7663-7666.)。19-Nor-1,25-(OH)₂D₃の生物作用を活性型1,25-(OH)₂D₃と比較すると、VDR結合活性は約3分の1、そして骨吸収作用は10分の1以下と弱くなったが、腫瘍細胞に対する分化誘導作用は同等の活性を保持していることが示され、19-nor-1,25-(OH)₂D₃は血清カルシウム上昇作用が弱いビタミンD誘導体の骨格として有用であることが示唆された。さらに、2位に種々の置換基を含む19-ノルビタミンD誘導体が合成され、いくつかの興味深い活性プロフィールが報告されている (Sicinski R. R., Perlman K. L., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1994, 37, 3730-3738; Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380; 岩崎由紀子ら、日本薬学会第121年会要旨集3、p.17、29[P]II-011、2001年(札幌); 吉田彰宏ら、日本薬学会第121年会要旨集3、p.17、29[P]II-014、2001年(札幌); 岩崎由紀子ら、日本薬学会第122年会要旨集2、p.180、28[P]I-183、2002年(千葉); 吉田彰宏ら、日本薬学会第122年会要旨集2、p.180、28[P]I-184、2002年(千葉); 清水正人ら、日本ビタミン学会第54回大会、要旨、ビタミン、76,155-156、025、2002年(東

京) ; 清水正人ら、第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集、pp 234-235、2002 年 (東京))。例えば、19-nor-1,25-(OH)₂D₃ の 2 位に 1 つのアルキル基またはアルキリデン基を導入すると (Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380)、細胞の分化誘導作用および血清カルシウム上昇作用の上昇が認められた。

【0003】

しかしながら、従来の 2 位置換-19-ノルビタミン D 誘導体の研究は、2 位に 1 つの置換基を持つものに限定されていた。また、20-Epi-19-ノルビタミン D 誘導体については、現在までに、2 位にメチル、エチル、ヒドロキシメチルなどを持つ誘導体が報告されているが (Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380)、さらに優れた生物学的活性を有する誘導体の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、新規な 2,2-ジ置換-19-ノルビタミン D 誘導体と新規な 20-Epi-19-ノルビタミン D 誘導体を合成し、提供することを目的とするものである。本発明はまた、合成した 2,2-ジ置換-19-ノルビタミン D 誘導体と新規な 20-Epi-19-ノルビタミン D 誘導体の生物活性を評価することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

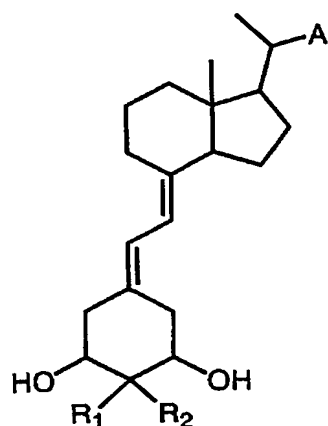
本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、新規な 2,2-ジ置換-19-ノルビタミン D 誘導体と新規な 20-Epi-19-ノルビタミン D 誘導体を合成することに成功し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は一般式 (I) :

【0007】

【化5】



式 (I)

【0008】

(式中、

R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換の炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、または置換された炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子を含む無置換の炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環、またはヘテロ原子として酸素原子を含む置換された炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環を形成し；

A は、無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または無置換の炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)

で表される化合物を提供するものである。

【0009】

一般式 (I) において、R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1-8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1-8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2-8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 2-8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも 1 個の炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシラン、または炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロオキシランを形成し；A は、少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1-12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 2-14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すことが好ましい。

【0010】

さらに、一般式 (I) において、R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1-6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および炭素数 1-3 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のアルキルオキシ基およびフェニル基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1-6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも 1 個の炭素数 1-3 の直鎖もしくは

分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシランを形成し；Aは、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-10の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-8の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数4-12の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すことが好ましい。

【0011】

一般式（I）において、R1およびR2は、同一または異なって、水酸基、または無置換の炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはフッ素原子および無置換の炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基を有する炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すか、あるいは、R1およびR2が一緒になって無置換のスピロオキシランを形成し；Aは少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数5-7の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すことが好ましい。

【0012】

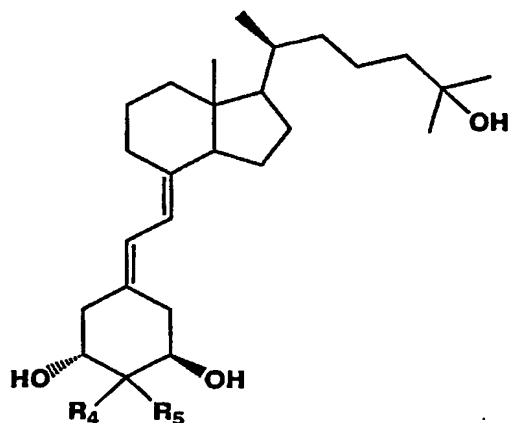
一般式（1）において、20位の立体配置はS配置であってもよく、R配置であってもよい。

【0013】

本発明のさらに別の側面によれば、一般式（IV）：

【0014】

【化 6】



式 (I V)

【0015】

(式中、

R 4 および R 5 は、一方が水素原子を表し、かつ他方が水酸基で置換された炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または -OR 6 (ここで、R 6 は水酸基で置換された炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す) を表す、あるいは R 4 および R 5 が一緒になって =CR 7 (ここで、R 7 は水酸基で置換された炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す))

である化合物が提供される。

【0016】

本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で表される化合物と、薬学的に許容可能な担体あるいは希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【0017】

本発明のさらに別の側面によれば、細胞の分化に異常を伴う疾患を治療あるいは予防する方法であって、そのような治療あるいは予防を必要とする対象に、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で表される化合物の治療的有効量を投与することを含む方法が提供される。

【0018】

本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で

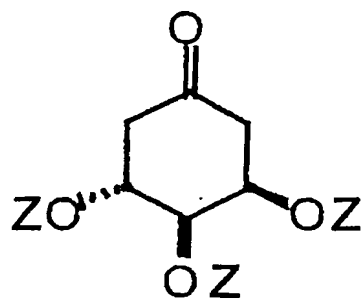
表される化合物の細胞の分化に異常を伴う疾患治療用の医薬組成物製造への使用が提供される。

【0019】

本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) で表される化合物を製造する方法であって、一般式 (II) :

【0020】

【化7】



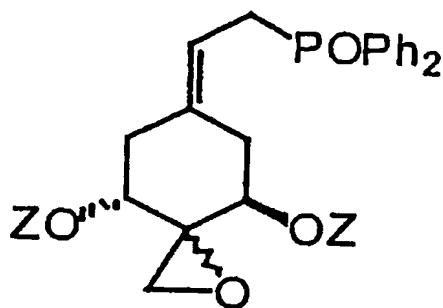
式 (II)

【0021】

(式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表す)
で表される化合物から一般式 (III) :

【0022】

【化8】



式 (III)

【0023】

(式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表し、Phはフェニ

ル基を表す)

の化合物を得る工程を含む方法が提供される。

【0024】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明の一般式 (I) および (IV) で表されるビタミンD誘導体の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

【0025】

本発明において、「ビタミンD誘導体」とは、9,10-セコ-5,7,10(19)-コレスタトリエン構造を有する化合物を指す。本発明において、「19-ノル-1,25-ジヒドロキシビタミンD誘導体」とは、9,10-セコ-5,7,10(19)-コレスタトリエン構造を有する化合物から10(19)-エキソメチレン基が除去された化合物を意味する。

【0026】

一般式 (I) のR₁およびR₂における、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、シュウ素、ヨウ素原子などが挙げられるが、フッ素原子が特に好ましい。

【0027】

R₁およびR₂における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、炭素数1-10の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基が好ましい。炭素数は好ましくは1-8、いっそう好ましくは1-6、さらにいっそう好ましくは1-4である。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、並びに直鎖及び分岐鎖状のペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0028】

R₁およびR₂における、「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、フッ素原子)、置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基 (炭素数1-4、特に1-3であることが好ましい)、無置換の直鎖もしくは分

岐鎖状のアルキルオキシ基（炭素数 1-4、特に 1-3 であることが好ましい）、無置換のアリール基（たとえば、フェニル基）、ハロゲン原子もしくは無置換の炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基で置換されたアリール基（たとえば、トリル基）、アミノ基、アジド基等が挙げられ、特に、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、フェニル基、アミノ基、アジド基等が好ましい。

【0029】

R1 および R2 における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、少なくとも 1 つの二重結合を有する炭素数 2-15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基が好ましい。炭素数は好ましくは 2-8、いっそう好ましくは 2-6、さらにいっそう好ましくは 2-4 である。二重結合の数は 1-3 であることが好ましく、1 あるいは 2 であることがさらに好ましく、1 であることがいっそう好ましい。「置換された直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、例えばハロゲン原子および無置換の炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基などが挙げられる。

【0030】

2 位の立体配置は、R 配置であっても S 配置であってもよい。

【0031】

R1 および R2 が一緒になって形成する「無置換のスピロ環状アルキル基」は、炭素数 3-6、さらに 3-4 であることが好ましく、特に、スピロシクロプロピル基等が好ましい。

【0032】

置換されたスピロ環状アルキル基とは、上記の「無置換のスピロ環状アルキル基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のヒドロキシアルキル基が好ましく、炭素数 1-4 であることがさらに好ましく、炭素数 1-3 であることがいっそう好ましい。例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

【0033】

R1 および R2 が一緒になって形成する「ヘテロ原子として酸素原子を含む無置換のスピロヘテロ環」としては、炭素数 3-6、さらに 3-4 であることが好ましい。ヘテロ原子として 1 個の酸素原子を含むことが好ましい。特にスピロオキシラン等が好ましい。

【0034】

「ヘテロ原子として酸素原子を含む置換されたスピロヘテロ環」とは、上記の「ヘテロ原子として酸素原子を含む無置換のスピロヘテロ環」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。

【0035】

一般式 (I) の A における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、炭素数 1-12 の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基が好ましい。炭素数は好ましくは 3-10、いっそう好ましくは 5-7、もっとも好ましくは 6 である。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、並びに直鎖及び分岐鎖状のペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0036】

A における「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3 であることが好ましく、1 または 2 であることがさらに好ましい。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、ヒドロキシヘプチル基、ヒドロキシオクチル基、ヒドロキシノニル基、ヒドロキシデカニル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、1, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。

【0037】

一般式 (I) の A における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基」としては、炭素数 1-12 の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基が好ましい。炭素数は好ましくは 3-8、さらに好ましくは 4-6、もっとも好ましくは 5 である。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0038】

A における「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3 であることが好ましく、1 または 2 であることがさらに好ましい。例えば、 $-\text{OC}_2\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHOHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ などが挙げられる。

【0039】

一般式 (I) の A における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、炭素数 2-14 の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基が好ましい。炭素数は好ましくは 4-12、さらに好ましくは 5-10、もっとも好ましくは 6-9 である。二重結合に関してはシスまたはトランス何れでもよい。二重結合の数は 1-3 であることが好ましく、1 あるいは 2 であることがさらに好ましい。例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デカネニル基、4-メチルーペンター 1-エン-1-イル基、5-エチルー 1, 3-ヘプター 1, 3-ジエン-1-イル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0040】

A における「置換された直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3 であることが好ましく、1 または 2 であることがさらに好ましい。例えば、4-ヒドロキシ-4-メチルーペンター 1-エン-1-イ

ル基 ($-\text{C}_2\text{H}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$)、5-ヒドロキシ-5-エチル-ヘプタ-1,3-ジエン-1-イル基 ($-\text{C}_4\text{H}_4\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OH}$) などが挙げられる。

【0041】

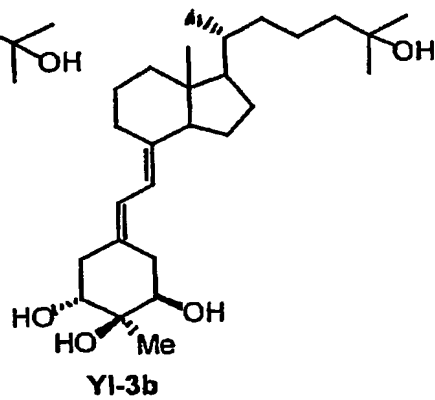
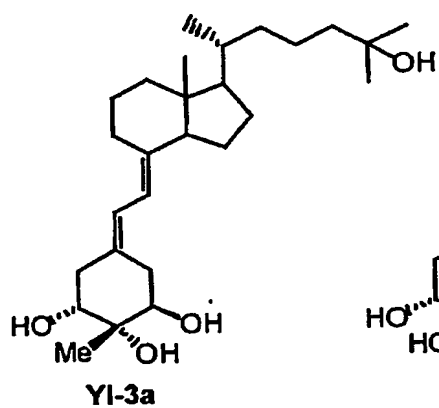
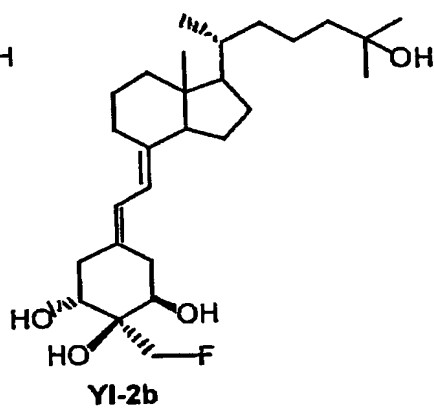
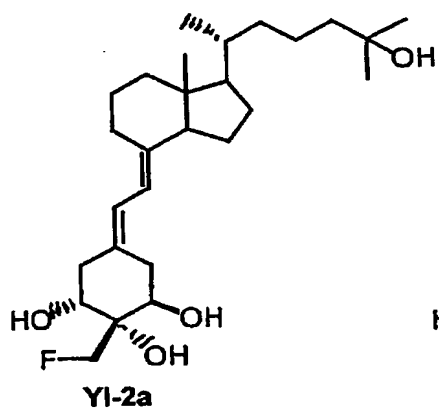
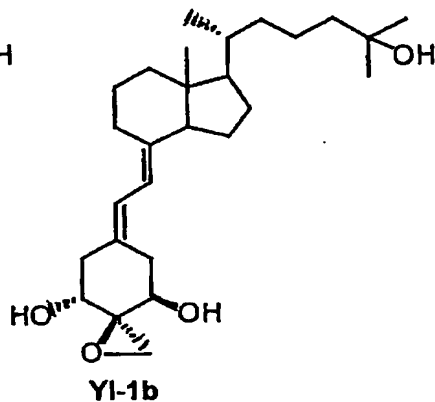
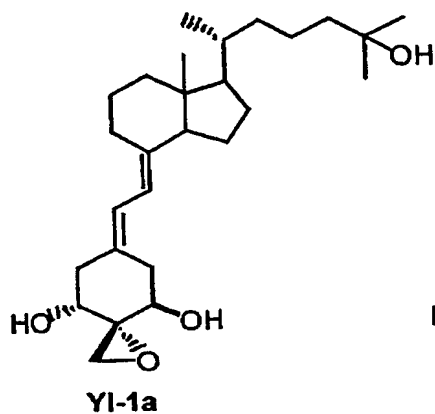
本発明の一般式 (I) の化合物において、1位及び3位の水酸基の立体配置は α 、 β の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに一般式 (I) 中の A がアルケニル基を示す場合、二重結合により生じるシス、トランスの幾何異性体もまた全て本発明の範囲内に含まれ、その他、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

【0042】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げられる。

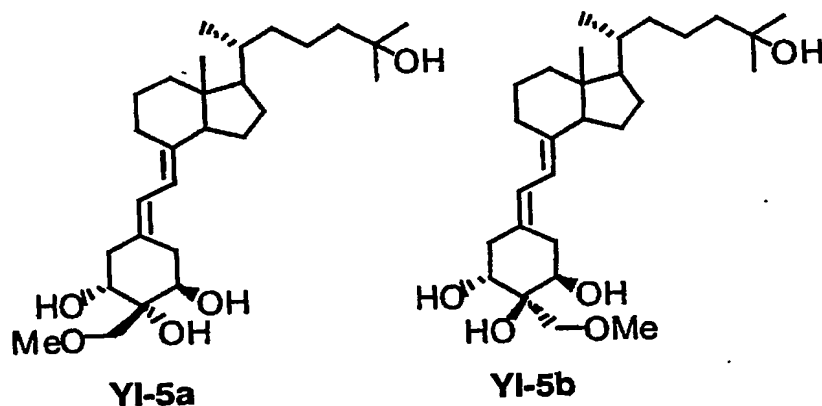
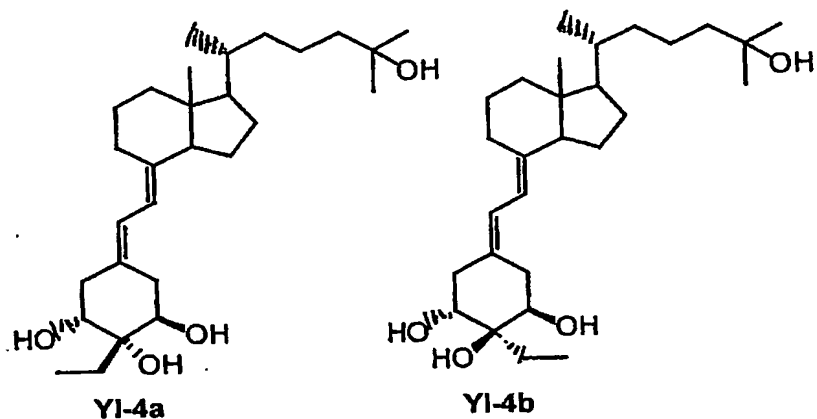
【0043】

【化9】



【0044】

【化10】



【0045】

一般式 (IV) の R₄ または R₅ の定義における、「水酸基で置換された炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、特に炭素数 2-3 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にエチル基、n-プロピル基が挙げられる。置換する水酸基の数は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることが更に好ましい。

【0046】

一般式 (IV) の R₆ の定義における、「水酸基で置換された炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数 1-4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、

n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、特に炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にはメチル基、エチル基、n-プロピル基が挙げられ、いっそう特にはエチル基が挙げられる。置換する水酸基の数は1または2であることが好ましく、1であることが更に好ましい。

【0047】

一般式 (I V) のR 7の定義における、「水酸基で置換された炭素数1-4の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数1-4の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、特に炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にはメチル基、エチル基、いっそう特にはメチル基が挙げられる。置換する水酸基の数は1または2であることが好ましく、1であることが更に好ましい。

【0048】

本発明の一般式 (I V) の化合物において、R 4およびR 5の一方が水素原子を表し、他方が水酸基で置換された炭素数1-4の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または-O R 6を表す場合には、水酸基で置換された炭素数1-4の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基や-O R 6は、2 α 位にあっても2 β 位にあってもよい。

【0049】

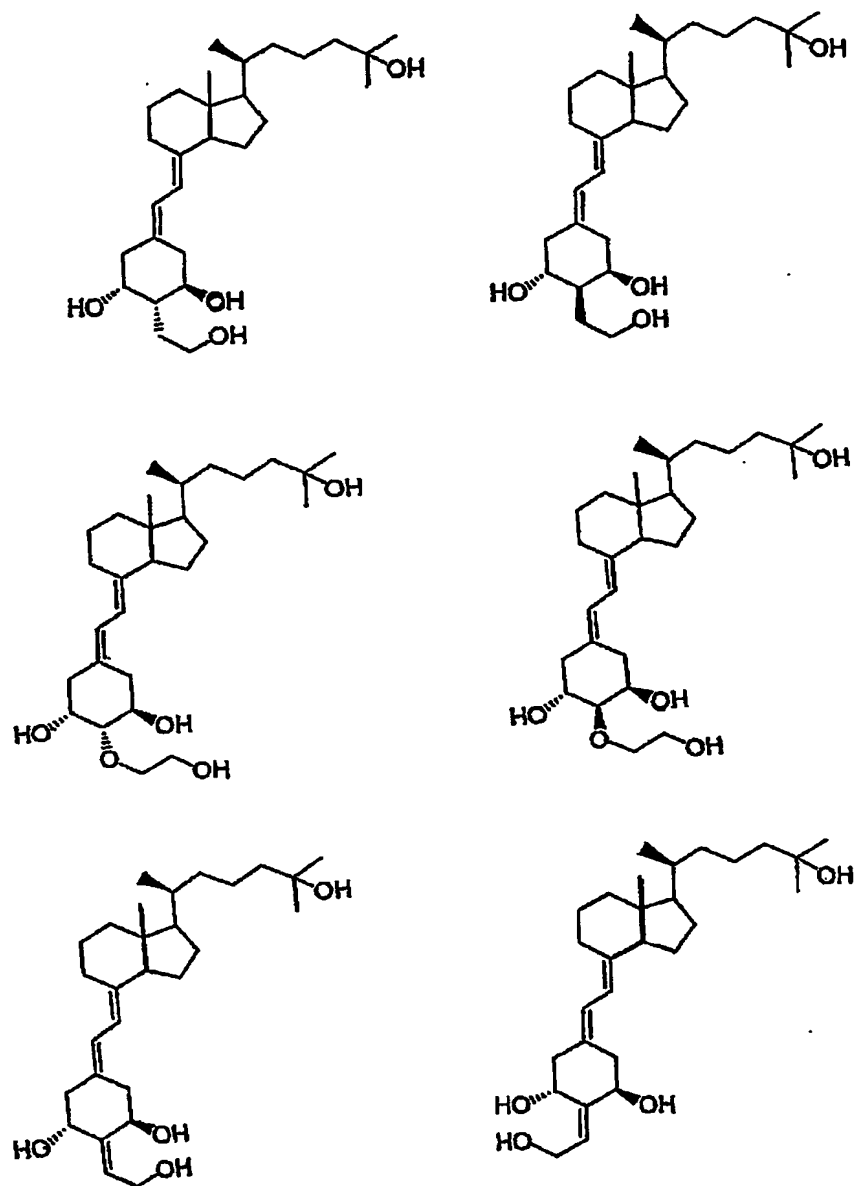
本発明の一般式 (I V) の化合物において、R 4およびR 5が一緒になって=C R 7を表す場合には、この二重結合により生じる (Z) 体、(E) 体のいずれであってもよい。

【0050】

本発明の一般式 (I V) の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げられる。

【0051】

【化11】



【0052】

本発明の一般式 (I) または (IV) で表されるビタミンD誘導体は、医薬組成物（例えば細胞の分化調節剤等）の有効成分として使用することもできる。

【0053】

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

【0054】

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

【0055】

本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体重、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり $0.001\mu\text{g}$ — $0.1\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $0.01\mu\text{g}$ 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり $100\mu\text{g}$ — $10000\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $200\mu\text{g}$ — $1000\mu\text{g}$ の範囲内で選択でき、1日1—3回に分けて投与することができる。

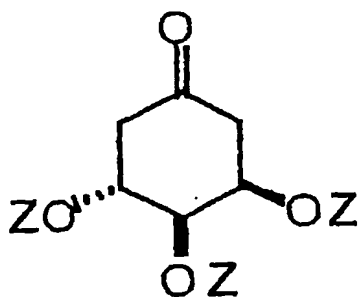
【0056】

本発明の一般式（I）で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、

一般式（II）：

【0057】

【化12】



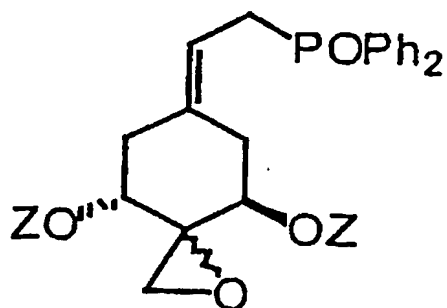
式（II）

【0058】

（式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表す）
で表される化合物から一般式（III）：

【0059】

【化13】



式 (III)

【0060】

(式中、Zは、同一または異なって、水素あるいは保護基を表し、Phはフェニル基を表す)

の化合物を得る工程を含む方法で合成することができる。

【0061】

Zにおける保護基としては、それぞれ同一でも異なってもよく、置換されていてもよいアルキル基、置換シリル基、アシル基等があげられるが、中でも、ベンジル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

【0062】

保護基は、化学分野でよく知られている従来技術により、合成の適当な段階で除去され得る。

【0063】

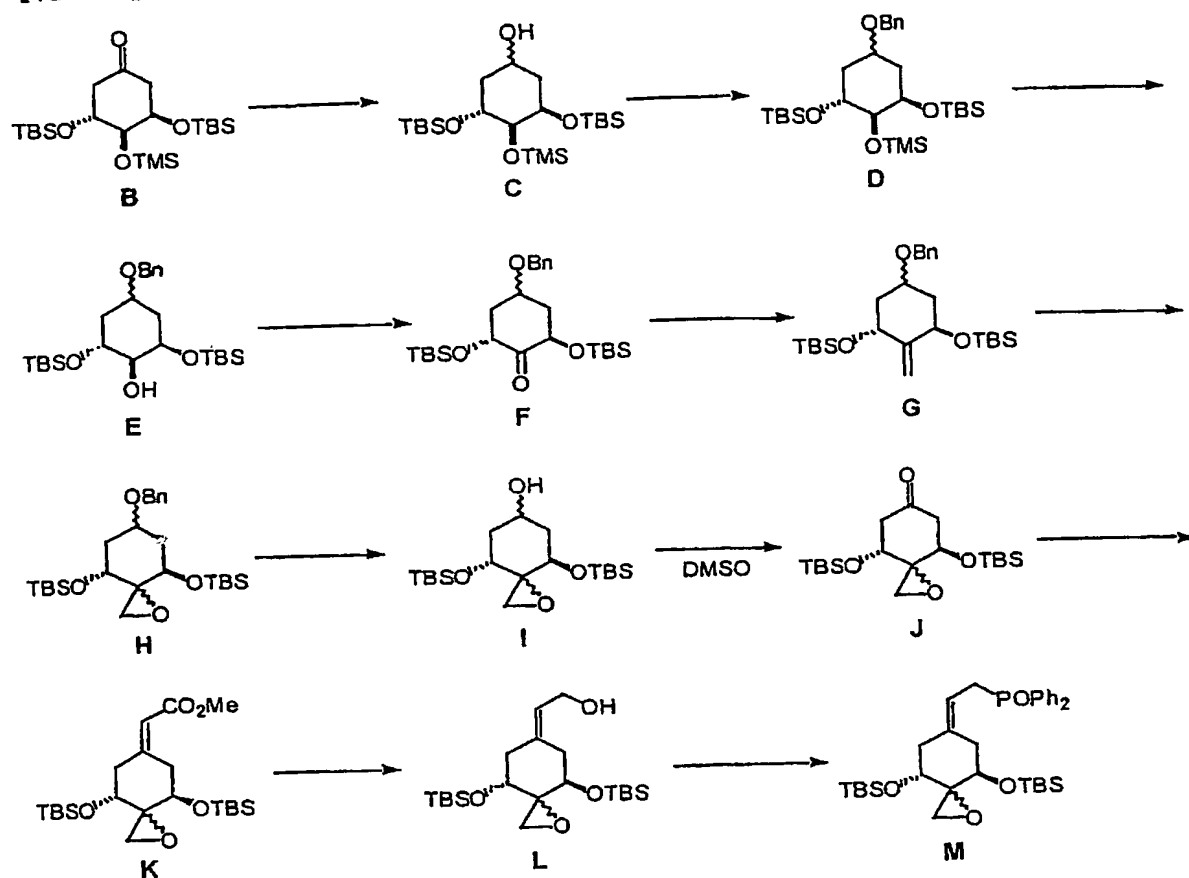
本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体は、例えば、以下に記載の方法によっても合成することができる。

【0064】

本発明のA環ホスフィンオキシドの一般的合成スキームを下記に示す。

【0065】

【化14】



【0066】

出発化合物である、シリル基により保護された水酸基を有するシクロヘキサノン誘導体（化合物B）は既知の方法により、（-）-キナ酸から合成することができる（Perlman, K. L., Sewnson, R. E., Paaren, H. E., Schnoes, H. K., DeLuca, H. F., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7663-7666）。シクロヘキサノン誘導体Bを水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により一旦アルコール体Cに変換する。ついでアルコール体Cの水酸基を保護基で保護し化合物Dとする。保護基としてベンジル基等を使用してエーテル結合を形成することが好ましい。次いで、酢酸等の酸処理により化合物Dの4位のトリメチルシリル基のみを脱保護し、さらにジメチルスルホキシドおよび二塩化オキサリル等による酸化反応によりケトン基に変換し化合物Fを得る。化合物Fのケトン基をビッティヒ（Wittig）試薬によりメチレンとし、得られた化合物Gをm-クロロ過安息香酸等の過酸化剤によりスピロエポキシ化合物Hに変換する。パラジウム触媒による水素添加反応に

より6位のベンジル保護基を脱保護し化合物Iとし、生成した水酸基を酸化してケトン基とし化合物Jとした後、(トリメチルシリル)酢酸エステルによる炭素付加、還元反応によりアルコール体Lとする。アルコール体Lをジフェニルホスフィン化し、続いて過酸化水素により酸化を行うことで、目的とするA環ホスフィンオキシド化合物Mを取得することができる。

【0067】

CD環25-ヒドロキシグランドマンケトン体は、所望のCD環を有する文献公知のビタミンD誘導体をオゾン分解することで合成することができる (Sandina, F. J., Mourino, S., Castedo, L., J. Org. Chem., 1986, 51, 1264-1269. : Kiegiel, J., Wovkulich, P. M., Uskokovic, M. R., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6057-6060. : Fernandez, B., Perez, J. A. Granja, J. R., Castefo, L., Mourino, A., J. Org. Chem., 1992, 57, 3173-3178. : Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Kurobe, M., Okano, T., Takayama, H., Bioogr. Med. Chem., 2000, 8, 123-134.)

所望のビタミンD誘導体の合成は、上記方法にて合成したA環ホスフィンオキシド体とCD環25-ヒドロキシグランドマンケトン体を結合することで行える。一般に、25位のヒドロキシ基を保護することなくカップリング反応を行うと、収率が低下するため、25-ヒドロキシグランドマンケトン体の25位のヒドロキシ基を、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などの適当な保護基 (例えば、トリエチルシリル基、メトキシメチル基等) で保護しておくことが好ましい。A環ホスフィンオキシド体をブチルリチウム等の強塩基で処理し、ホスフィノキシカルバニオンを生成させ、CD環グランドマンケトン体のケトン基と反応させる。

【0068】

2位のスピロオキシランは所望により開環し、2, 2-ジ置換体とすることができる。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド等のフッ素化剤を用いれば、2位にフルオロメチル基と水酸基を有する誘導体を合成することができる。また、リチウムアルミニウムヒドリド等の金属水素化剤を用いれば2位にメチル基と水酸基を有する誘導体を合成することができる。メチル化剤やメトキシ化剤を用いれば、それぞれエチル基と水酸基、メトキシメチル基と水酸基を有する誘導

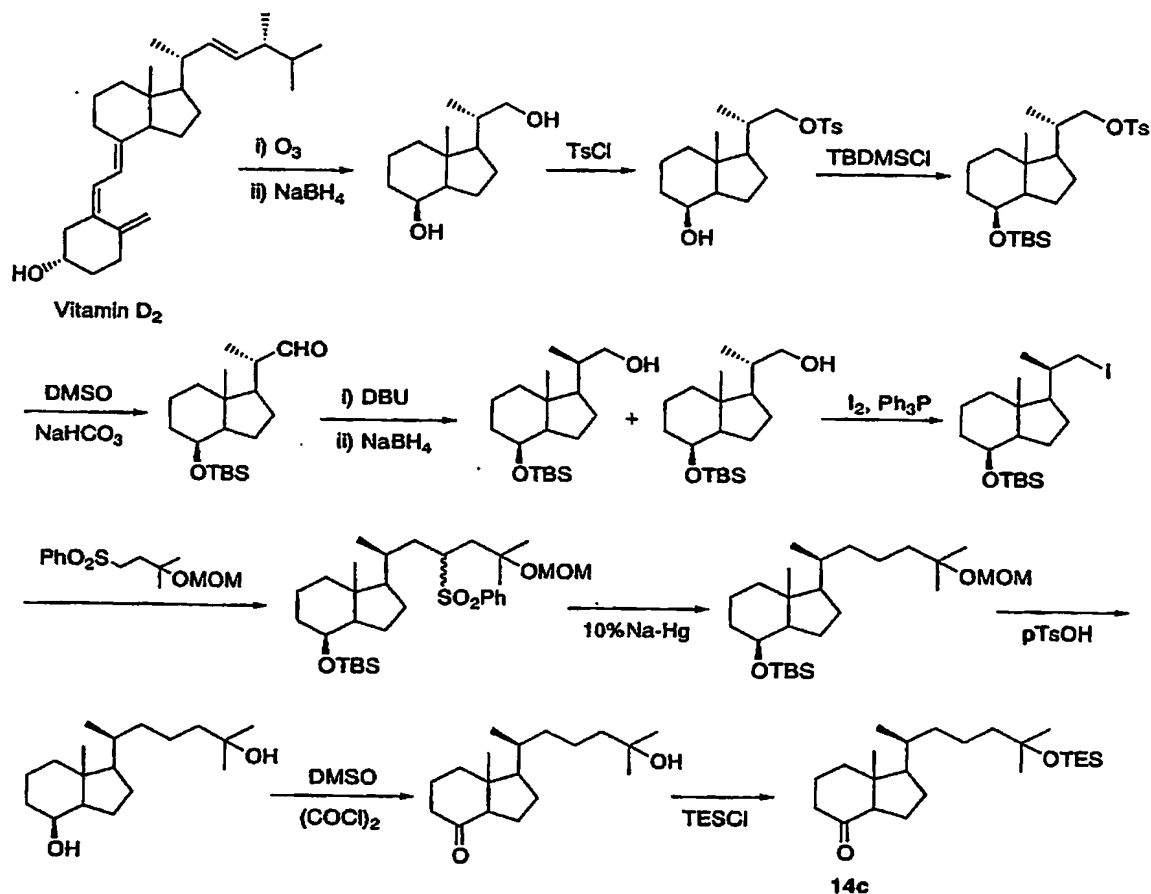
体を取得することができる。

【0069】

本発明の一般式 (I V) で表されるビタミン D 誘導体は、新規化合物でありその合成方法は何ら限定されないが、例えば、以下の一般的合成スキームに記載の方法によっても合成することができる。

【0070】

【化15】



【0071】

上記スキームに示すように、CD環20-エピ-25-ヒドロキシグランドマンケトン体は、例えば、所望のCD環を有する公知のビタミンD誘導体をオゾン分解後、DBUにより20-アルデヒド体の20位をエピメリ化し、直ちにNaBH₄により還元することで、主生成物（非天然型22-アルコール体として）として得ることができる (Sandina, F. J., Mourino, S., Castedo, L., J. Org

. Chem., 1986, 51, 1264-1269. : Kiegiel, J., Wovkulich, P. M., Uskokovic, M. R., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6057-6060. : Fernadez, B., Perez, J. A. Granja, J. R., Castefo, L., Mourino, A., J. Org. Chem., 1992, 57, 3173-3178. : Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Kurobe, M., Okano, T., Takayama, H., Bioogr. Med. Chem., 2000, 8, 123-134.)。

【0072】

【実施例】

以下の実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

【0073】

(機器分析条件)

^1H NMRおよび ^{19}F NMRはブルカー製ARX-400型により測定し、テトラメチルシラン (tetramethylsilane、TMS) を内部標準として、また、 ^{19}F NMRの場合にはトリフルオロトルエン (trifluorotoluene) を外部標準 ($\delta = -63\text{ppm}$) として化学シフトを δ 値で示した。NMRの記載は次の略号によった。s=singlet; d=doublet; t=triplet; m=multiplet; arom=aromatic; br=broad signal。

【0074】

MSスペクトルは日本電子製JMS-AX505HA型にて電子衝撃法(EI)により測定した。本明細書中、「no M^+ 」は M^+ が観測されないことを意味する。

【0075】

UVスペクトルはベックマン製DU-7500型により測定した。

【0076】

一部の異性体の混合物は、日本分光製MD-910型マルチ検出器を装備したHPLCシステムを用いて分離、精製した。

【0077】

特別に記載しない限り、反応はアルゴン気流下で行った。

【0078】

シリカゲルはワコーゲルC-200 (和光純薬工業) を用いた。

【0079】

以下の実施例において、19-ノルビタミンDのA環部に相当する化合物2から

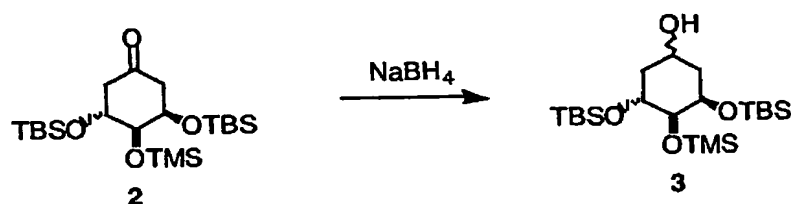
化合物 13 および化合物 30 から化合物 38 までの化合物の位置番号は、IUPAC 命名法に基づいて表記する。CD 環部グランドマンケトン体とカップリングした後の 19-ノルビタミン D 骨格を有する化合物についてはステロイドの位置番号に基づいて表記する。

【0080】

(実施例1) (1,4-cis)-および(1,4-trans)-3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノール (化合物3)

【 0 0 8 1 】

【化 1 6】



【0082】

0℃に冷却した(3R, 5R)-3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノン(化合物2)(5.13 g, 11.5 mmol)のエタノール(50 mL)溶液に、約10分をかけて水素化ホウ素ナトリウム(217.5 mg, 5.75 mmol)を加えた後、1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60 g、5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物3を1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体の混合物として得た(5.15 g, 99%)。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚、C-1位は擬似不斉であり、1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体は互いにachiral diastereoisomerになる。

【0083】

2: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (6 H, Si-Me x 2), 0.06, 0.07 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.16 (9 H, s, SiMe_3), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.17 (1 H, m), 2.36 (1 H, dd, $J=13.7, 4.5$ Hz), 2.73 (2 H, m), 3.80 (1 H,

m, H-4), 4.03 (1 H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, H-5), 4.24 (1 H, ddd, $J=10.6, 4.5, 2.3$ Hz, H-3).

MS m/z (%): no M^+ , 431 (3), 389 (68), 299 (69), 257 (44), 73 (100).

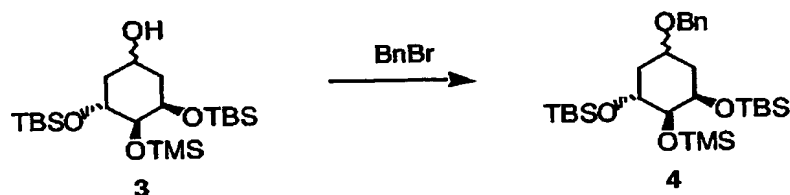
3: 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.06~0.11 (12 H, Si-Me x 4), 0.11, 0.12 (9 H, s, SiMe₃), 0.89~0.91 (18 H, s, Si-tBu x 2), 1.52~1.92 (4 H, m), 3.43, 3.68 (ca. 2:1) (1 H, m), 3.94~4.22 (3 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 391 (3), 373 (15), 301 (19), 259 (23), 73 (100).

(実施例2) (1,4-cis)-および(1,4-trans)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノール ベンジルエーテル (化合物4)

【0084】

【化17】



【0085】

0 °Cに冷却した化合物3 (主生成物とマイナー生成物の約2:1の混合物、4.57 g, 10.2 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1.22 g, 30.5 mmol, 60%パラフィンリキッド) および臭化ベンジル (3.483 g, 20.4 mmol) を加え、8時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 g, 3% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物4を1,4-cis体と1,4-trans体の混合物として得た (4.66 g, 85%)。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1,4-cis体と1,4-trans体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚、C-1位は擬似不斉であり、1,4-cis体と1,4-trans体は互いにachiral diastereoisomerになる。

【0086】

4a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03, 0.06 (each 6 H, Si-Me x 4), 0.10 (9 H, s, SiMe₃), 0.85, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.70~1.93 (4 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.64 (1 H, tt, J=11.0, 5.0 Hz), 3.80 (1 H, m), 3.91 (1 H, ddd, J=9.5, 4.3, 2.4 Hz), 4.51, 4.55 (each 1 H, d, J=11.7 Hz, PhCH₂), 7.30~7.37 (5 H, m, arom-H).

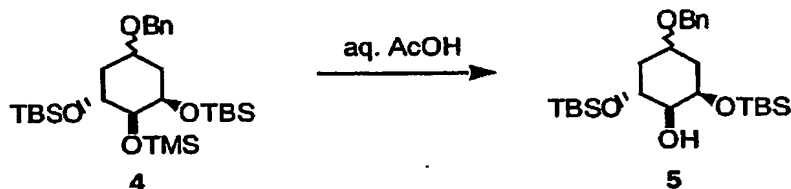
4b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01, 0.046 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.055 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.11 (9 H, s, SiMe_3), 0.84, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.37 (2 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.19 (1 H, m), 3.28 (1 H, dd, $J=8.5, 2.3$ Hz), 3.80 (2 H, m), 3.93 (1 H, m), 4.50, 4.52 (each 1 H, d, $J=12.1$ Hz, PhCH_2), 7.30~7.37 (5 H, m, arom-H).

混合物のMS m/z (%): no M^+ , 481 (5), 391 (9), 373 (20), 349 (6), 259 (6), 91 (100).

(実施例3) (1,4-cis)-および(1,4-trans)-2,6-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(ベンジル)オキシ]-シクロヘキサノール (化合物5)

【 0 0 8 7 】

【化 18】



【 0 0 8 8 】

化合物4（化合物4aと4bの約2:1の混合物、269 mg, 0.499 mmol）を、テトラヒドロフラン、酢酸および水の混合物（8.5 mL, 8:8:1, v/v/v）に溶解し、室温にて20時間攪拌した。反応混合液は酢酸エチルにて希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15 g、4% 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、化合物5を1,4-cis体と1,4-trans体の混合物として得た（187 mg, 80%）。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1,4-cis体と1,4-trans体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚

、C-1位は擬似不斉であり、1,4-cis体と1,4-trans体は互いにachiral diastereoisomerになる。

【0089】

5a (主生成物、高極性) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.07, 0.08 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.84, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.60~1.73 (2 H, m), 1.89 (1 H, m), 1.98 (1 H, m), 2.43 (1 H, s, OH), 3.57 (1 H, t, $J=3.2$ Hz, H-4), 3.69 (1 H, tt, $J=11.4, 4.1$ Hz, H-1), 3.96 (1 H, ddd, $J=11.6, 4.8, 3.2$ Hz), 4.10 (1 H, m), 4.54 (2 H, s, PhCH_2), 7.30~7.35 (5 H, m, arom-H).

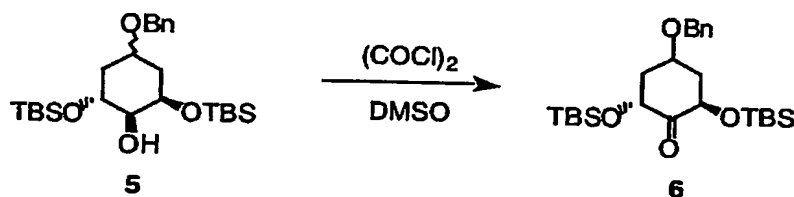
5b (マイナー生成物、低極性) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.057, 0.076, 0.077, 0.091 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.36 ~ 1.47 (2 H, m), 2.01 (1 H, d, $J=5.7$ Hz, OH), 2.13 (1 H, m), 2.22 (1 H, m), 3.28 (1 H, ddd, $J=8.7, 5.7, 2.9$ Hz, H-4), 3.75 (2 H, m, H-1, 5), 4.13 (1 H, m, H-3), 4.50, 4.54 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 7.30 ~ 7.35 (5 H, m, arom-H).

混合物のMS m/z (%): no M^+ , 409 (6), 319 (2), 301 (17), 277 (6), 259 (4), 211 (9), 169 (31), 91 (100).

(実施例4) (2R, 6R)-2, 6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(ベンジル)オキシ]-シクロヘキサノン (化合物6)

【0 0 9 0】

【化 19】



【0 0 9 1】

-78 ℃に冷却した二塩化オキサリル (384 μ L, 4.40 mmol) の無水塩化メチレン (5 mL) 溶液に、無水塩化メチレン (2.5 mL) に溶解したジメチルスルホキシド (621 μ L, 8.75 mmol) を加え、5分間攪拌した。この冷却攪拌溶液に、化合物

5 (1.71 g, 3.66 mmol, 5a:5b=約2:1の異性体の混合物) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液を加え、15分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (2.55 mL, 18.3 mmol) を加え、反応温度を-78 °Cから室温に約1.5時間かけて徐々に上昇させながら攪拌した。反応液を氷水に投入し、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物6 (1.69 g, 99%) を単一化合物として得た。

【0092】

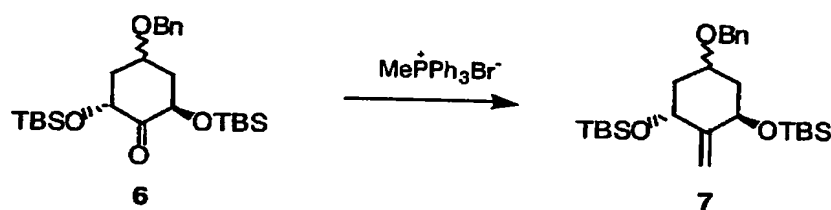
^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.03, 0.06, 0.12 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.74 (2 H, m), 2.31 (1 H, m), 2.51 (1 H, m), 4.12 (2 H, m), 4.55, 4.60 (each 1 H, d, $J=11.7$ Hz, PhCH_2), 4.73 (1 H, dd, $J=12.1, 6.4$ Hz), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%): no M^+ , 449 (2), 407 (27), 299 (21), 275 (5), 91 (100).

(実施例5) (3R,5R)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-メチレン-シクロヘキサノール ベンジルエーテル (化合物7)

【0093】

【化20】



【0094】

0 °Cに冷却したメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.55 g, 4.34 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、*n*-ブチルリチウム (2.71 mL, 4.34 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液) を加え10分攪拌し、更に室温にて1時間攪拌した。得られた黄赤色混合物に、化合物6 (1.0 g, 2.15 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を約20分かけて加えた。反応混合物は0 °Cで1時間、室温で17時間攪拌した後、氷水中に投入し酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (5 g、2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物7 (978.5 mg, 98%, 単一化合物) を得た。

【0095】

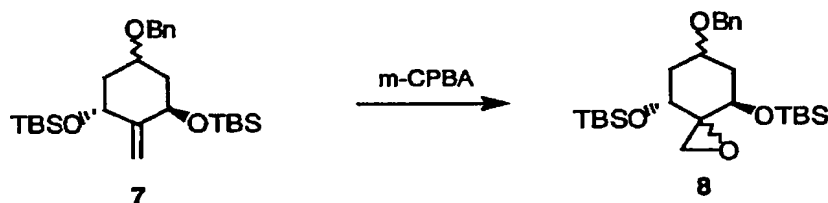
^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.04, 0.06, 0.07 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.35~1.46 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.35 (1 H, m), 3.94 (1 H, tt, $J=11.2, 4.2$ Hz, H-1), 4.40~4.46 (2 H, m, H-1, 3), 4.54, 4.56 (each 1 H, d, $J=11.9$ Hz, PhCH_2), 4.84 (1 H, m, C=CH), 5.03 (1 H, t, $J=2.0$ Hz, C=CH), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%): no M^+ , 405 (84), 355 (2), 313 (35), 297 (15), 273 (20), 223 (18), 165 (22), 91 (100).

(実施例6) (3,6-cis)-および(3,6-trans)-6-ベンジルオキシ-4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン (化合物8)

【0096】

【化21】



【0097】

0℃に冷却した化合物7 (191.4 mg, 0.414 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (106.8 mg, 0.619 mmol) を加えた。反応混合物を0℃にて2時間、室温にて16時間攪拌した後、塩化メチレンを加えた。塩化メチレン層は5% NaHCO_3 および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g、2%→5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物8b (19.0 mg) および5% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物8a (178.0 mg) を得た。合計収率は99%であった。3,6-cis体と3,6-trans体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0098】

8a (高極性異性体)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01, 0.02, 0.05, 0.06 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.85, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.66~1.75 (2 H, m), 2.05 (1 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.62, 3.03 (each 1 H, d, $J=5.3$ Hz, CH_2O), 3.53 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 3.84 (1 H, tt, $J=11.1, 4.1$ Hz, H-1), 4.21 (1 H, dd, $J=11.6, 4.4$ Hz), 4.56 (2 H, s, PhCH_2), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%): no M^+ , 421 (3), 391 (2), 313 (18), 91 (100), 75 (74).

8b (低極性異性体)

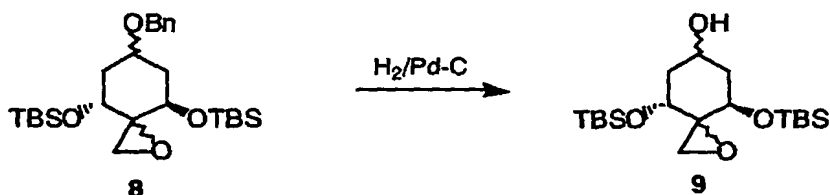
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.04, 0.07 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.856, 0.863 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.44~1.55 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.35~2.41 (1 H, m), 2.38, 2.96 (each 1 H, d, $J=5.6$ Hz, CH_2O), 3.55 (1 H, m), 3.93 (1 H, tt, $J=11.2, 4.2$ Hz, H-1), 4.18 (1 H, dd, $J=11.5, 4.8$ Hz), 4.54, 4.57 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%): no M^+ , 421 (7), 391 (3), 313 (11), 91 (96), 75 (100).

(実施例7) (3,6-cis)-および(3,6-trans)-4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン-6-オール (化合物9)

【0099】

【化22】



【0100】

エポキシ体である化合物8a (216.8 mg, 0.453 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、10%パラジウム付活性炭(43.4 mg)を加え、常温常圧下で水素ガスと激しく1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、エタノールおよび酢酸エチルにて洗浄した後、ろ液をまとめて溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、8% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物9a (176.0 mg,

定量的)を得た。

【0101】

エポキシ体である化合物8b (24.6 mg, 0.0514 mmol) を用いて前述と同様に水素接触還元反応およびカラム精製を行ない、脱ベンジル体である化合物9b (17.2 mg, 86 %) を得た。

【0102】

9a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.07, 0.10, 0.15 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.87, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.62 (1 H, m), 1.80 (1 H, t, $J=14.1$, 2.9 Hz), 2.08, 2.27 (each 1 H, m), 2.50, 2.95 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.80 (1 H, m), 4.14 (1 H, m), 4.40 (1 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 331 (25), 313 (52), 301 (16), 199 (63), 181 (46), 75 (100).

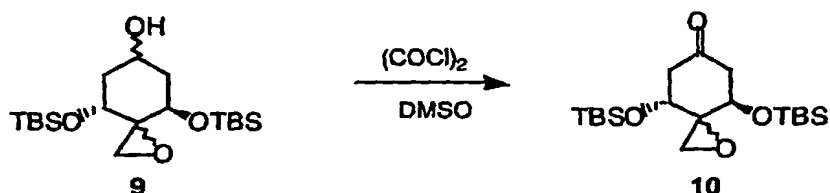
9b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.07, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.88, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.68, 1.82, 1.98, 2.14 (each 1 H, m, H-2, 6), 2.71 (1 H, m, CH_2O), 2.82 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 4.00 (2 H, m), 4.21 (1 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 331 (20), 313 (42), 301 (14), 199 (72), 181 (39), 73 (100).

(実施例8) (4R, 8R)-4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-オン (化合物10)

【0103】

【化23】



【0104】

-78 °Cに冷却した二塩化オキサリル(51 μL , 0.585 mmol)の無水塩化メチレン(0.5 mL)溶液に、ジメチルスルホキシド(83 μL , 1.170 mmol)の無水塩化メチレン

(0.2 mL)溶液を加え5分間攪拌した後、化合物9 (化合物9a:9b=約10:1の混合物) (190.6 mg, 0.490 mmol)の無水塩化メチレン(1.3 mL)溶液を加えた。

【0105】

-78 °Cで15分間攪拌した後、トリエチルアミン(341 μ L, 2.445 mmol)を加えた。反応温度が-78 °Cから室温になるまで約1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、5% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物10を単一化合物として得た(188.5 mg, 99%)。

【0106】

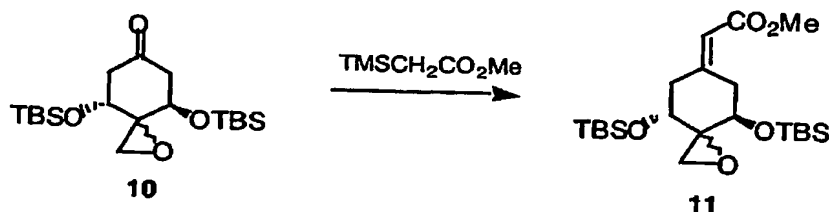
^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.047, 0.055, 0.061, 0.086 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.45 (1 H, ddd, $J=14.4, 7.9, 1.1$ Hz), 2.57 (1 H, ddd, $J=14.2, 6.2, 1.9$ Hz), 2.67 (1 H, ddd, $J=14.2, 3.9, 1.1$ Hz), 2.79 (1 H, ddd, $J=14.4, 4.9, 1.1$ Hz), 2.80, 3.02 (each 1 H, d, $J=5.3$ Hz, CH_2O), 4.03 (1 H, d, $J=6.2, 3.9$ Hz), 4.21 (1 H, dd, $J=7.9, 4.9$ Hz), 4.40 (1 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 329 (31), 313 (10), 299 (9), 197 (20), 75 (100).

(実施例9) [(aS*,4R,8R)-および [(aR*,4R,8R)-[4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクチ-6-イリデン]-酢酸 メチルエステル (化合物11)

【0107】

【化24】



【0108】

-78 °Cに冷却したジイソプロピルアミン(115 μ L, 0.82 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム (513 μ L, 0.82 mmol, 1.6 Mヘキサ

ン溶液)を加え15分攪拌した後、(トリメチルシリル)酢酸メチル(135 μ L, 0.82 mmol)を加えた。10分間攪拌後、化合物10 (158.8 mg, 0.41 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.2 mL)溶液をゆっくり加え、-78 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、2% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物11を二種の立体異性体の混合物として得た(172.1 mg, 95%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3:1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0109】

混合物のNMRデータ

11a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.41 (1 H, d, $J=13.2, 6.7$ Hz), 2.47 (1 H, m), 2.74 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 2.80 (1 H, dd, $J=13.7, 7.6$ Hz), 2.90 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 3.40 (1 H, dd, $J=13.7, 4.0$ Hz), 3.70 (3 H, s, OMe), 3.91 (2 H, m, H-3, 5), 5.76 (1 H, s, C=CHCO).

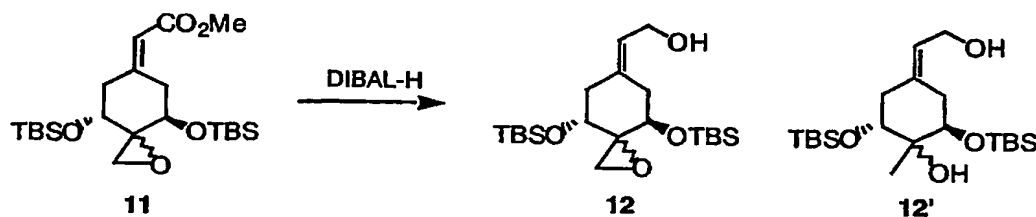
11b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.28 (1 H, m), 2.60 (1 H, dd, $J=13.2, 4.6$ Hz), 2.67 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 2.72 (1 H, m), 2.92 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 3.48 (1 H, m), 3.69 (3 H, s, OMe), 3.80 (1 H, dd, $J=5.9, 3.2$ Hz), 4.04 (1 H, dd, $J=8.6, 4.6$ Hz), 5.81 (1 H, s, C=CHCO).

混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 411 (3), 385 (86), 355 (14), 353 (47), 325 (8), 293 (30), 280 (24), 253 (65), 223 (13), 221 (20), 73 (100).

(実施例10) [(aS*, 4R, 8R)-および [(aR*, 4R, 8R)-2-[4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクチ-6-イリデン]-エタノール (化合物12)

【0110】

【化25】



【0111】

-78 °Cに冷却したアリルエステル体である化合物11 (190.3 mg, 0.43 mmol, 1a:11b=約3 : 1の混合物)の無水トルエン(2 mL)溶液に、水素化ジ-iso-ブチルアルミニウム(1.07 mL, 1.07 mmol, 1.0 Mトルエン溶液)を加え、1時間撹拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、10%→15%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、10% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物12を二種の立体異性体の混合物として得た(167.6 mg, 94%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。15% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より開環体12' (11 mg, 6%, 一つの立体異性体のみ単離された)を得た。

【0112】

混合物のNMRデータ

12a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.034 (3H, s, Si-Me), 0.056 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.068 (3 H, s, Si-Me), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.15 (1 H, t, $J=5.6$ Hz, OH), 2.22 (1 H, dd, $J=13.6, 6.9$ Hz), 2.32 (1 H, dd, $J=13.1, 6.9$ Hz), 2.39 (1 H, dd, $J=13.1, 3.8$ Hz), 2.61 (1 H, dd, $J=13.6, 4.1$ Hz), 2.74, 2.84 (each 1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 3.83~3.86 (2 H, m, H-3, 5), 4.13~4.20 (2 H, m, CH_2OH), 5.59 (1 H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{C}=\text{CHCO}$).

12b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.026, 0.056, 0.063, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.22 (1 H,

dd, $J=6.5, 4.7$ Hz, OH), 2.16, 2.21, 2.53 (each 1 H, m), 2.57 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.60 (1 H, m), 2.93 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.71 (1 H, dd, $J=5.1, 3.1$ Hz), 4.00 (1 H, dd, $J=9.5, 4.6$ Hz), 4.08~4.20 (2 H, m, $\text{C H}_2\text{OH}$), 5.67 (1 H, t, $J=6.9$ Hz, $\text{C}=\text{CHCO}$).

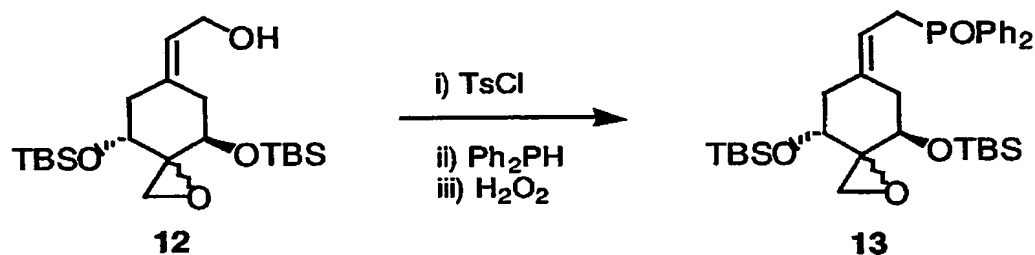
混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 357 (13), 339 (100), 327 (4), 309 (14), 265 (20), 235 (26), 225 (20), 207 (38), 195 (15), 177 (37), 75 (100).

$12'$: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s, Si-Me x 2), 0.08, 0.10 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.87, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.18 (3 H, s, Me), 2.19~2.38 (4 H, m), 2.46 (1 H, d, $J=13.6$ Hz), 3.71 (1 H, dd, $J=9.6, 4.9$ Hz), 3.78 (1 H, dd, $J=4.3, 3.4$ Hz), 4.09~4.16 (2 H, m, CH_2OH), 5.50 (1 H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{C}=\text{CHCO}$).

(実施例11) [(aS*, 4R, 8R)- および [(aR*, 4R, 8R)-4, 8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-[2-(ジフェニル-ホスフィノイル)-エチリデン]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン (化合物 13)

【0113】

【化26】



【0114】

0 °Cに冷却したアリルアルコール体である化合物 12 (167.6 mg, 0.404 mmol、12a:12b=約 3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(278 μL , 0.445 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)および塩化

-トルエンスルホニル(84.7 mg, 0.445 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.3 mL)溶液を順次加え、5分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン(141 μL , 0.810 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液を作り、0 °C攪拌下で*n*-ブチルリチウム(505 μL , 0.808 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加えたところ濃赤色になった。0 °C

に冷却した本濃赤色溶液を、上記のトシル体溶液にゆっくり滴下し、反応混合物が赤色を呈するまで加えた。更に0℃にて30分間攪拌し、水(100 μ L)を加え反応を止めた。反応混合物から溶媒留去後、残渣を塩化メチレン(4 mL)に溶解し、10% 過酸化水素水(6 mL)を加え0℃にて1時間攪拌した。反応液に2N亜硫酸ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(8 g、30% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物13を二種の立体異性体の混合物として得た(187.0 mg, 77%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3:1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0115】

混合物のNMRデータ

13a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01~ 0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.83, 0.84 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.83 (1 H, m), 2.25~2.40 (3 H, m), 2.60, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.05~3.24 (2 H, m, CH_2PO), 3.70 (1 H, dd, $J=5.8, 3.6$ Hz), 3.83 (1 H, dd, $J=8.5, 4.4$ Hz), 5.36 (1 H, m, $\text{C}=\text{CHCO}$), 7.44~7.77 (10 H, m, arom H).

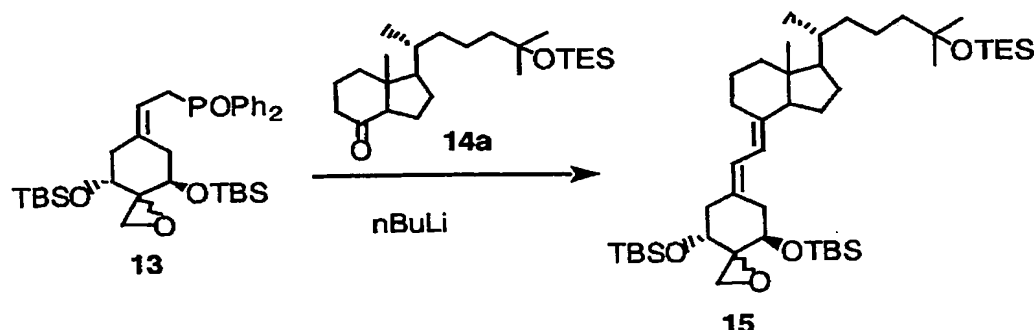
13b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01~ 0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.82, 0.86 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.93, 2.10, 2.25, 2.46 (each 1 H, m, H-2, 6), 2.55, 2.84 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.05~3.24 (2 H, m, CH_2PO), 3.65 (1 H, dd, $J=5.6, 3.2$ Hz), 3.89 (1 H, dd, $J=8.7, 4.6$ Hz), 5.36 (1 H, m, $\text{C}=\text{CHCO}$), 7.44~7.77 (10 H, m, arom H).

混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 541 (100), 511 (8), 449 (39), 409 (86), 201 (26), 75 (44).

(実施例12) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β , 2'-エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルおよび 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α , 2'-エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物15a, b)

【0116】

【化27】



【0117】

-78 °Cに冷却した化合物13 (100.1 mg, 0.167 mmol, 13a:13b=約3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(104 μ L, 0.167 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。深いオレンジ色の溶液の溶液が得られた。15分間攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14a (44.0 mg, 0.114 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.5 mL)溶液を加えた。-78 °Cで2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7 g、2%→10%→40% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物15を二種の立体異性体の混合物として得た(58.4 mg, 68%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であった。実施例13の結果から2 β , 2'-エポキシ体(15a)が主生成物と考えられた。10% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14a (14.0 mg, 32%)および40% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (34.0 mg, 34%)を回収した。

【0118】

混合物のNMRデータ

15a (主生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.055 (3 H, s, Si-Me x 2), 0.065 (6 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, SiCH₂ x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (12 H, t, J=7.9 Hz, SiCH₂CH₃ x 3, overlapped with H-21), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.27~2.

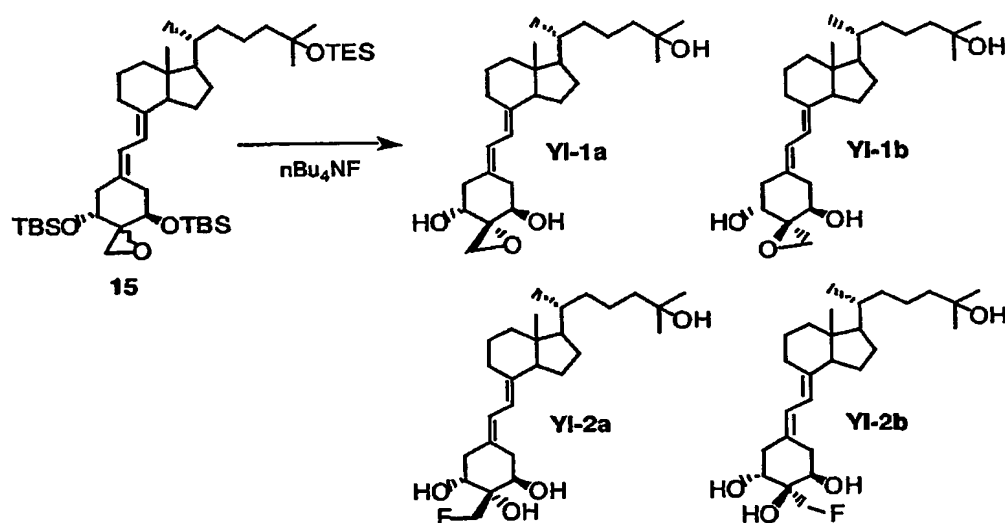
38 (2 H, m), 2.42 (1 H, dd, $J=13.1, 3.6$ Hz), 2.66 (1 H, dd, $J=13.3, 3.4$ Hz), 2.74, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, dd, $J=7.7, 3.9$ Hz), 3.88 (1 H, dd, $J=7.0, 3.8$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

15b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.064 (6 H, s, Si-Me $\times 2$), 0.08 (3 H, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, Si CH_2 $\times 3$), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu $\times 2$), 0.95 (12 H, t, $J=7.9$ Hz, Si CH_2CH_3 $\times 3$, overlapped with H-21), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.68 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd, $J=9.5, 4.5$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=12.1$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=12.1$ Hz, H-6).

(実施例13) $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシ- $2\beta, 2'$ -エポキシ- 19 -ノルビタミン D_3 (化合物 YI-1a)、および $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシ- $2\alpha, 2'$ -エポキシ- 19 -ノルビタミン D_3 (化合物 YI-1b)、および $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -フルオロ- 19 -ノルビタミン D_3 (化合物 YI-2a)、および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -フルオロ- 19 -ノルビタミン D_3 (化合物 YI-2b)

【0119】

【化28】



【0120】

トリシリルエーテル体である化合物15 (58.4 mg, 0.075 mmol, 15a:15b=約3:1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(301 μ L, 0.301 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、0 $^{\circ}$ Cにて30分間、次いで室温にて7時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、60%→70%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、60%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物YI-2aとYI-2bの混合物(2.6 mg, 8%)、70%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物YI-1aとYI-1bの混合物(19.7 mg, 60%)を得た。

【0121】

化合物YI-1aとYI-1bを含む混合物をHPLC (LiChrosorb Si 60, 250 x 10 mm, ヘキサン:塩化メチレン:2-プロパノール=50:50:8)にて分離精製し、化合物YI-1a (11.0 mg) および化合物YI-1b (2.6 mg) を得た。化合物YI-2aとYI-2bを含む混合物はHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール)にて分離精製し、化合物YI-2a (0.9 mg) および化合物YI-2b (0.3 mg) を得た。

【0122】

YI-1a (主生成物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, dd, $J=13.5, 8.7$ Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.7, 6.1$ Hz, H-4), 2.60 (1 H, dd, $J=13.7, 3.5$ Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 2.96 (1 H, dd, $J=13.5, 4.3$ Hz, H-10), 3.08 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.99 (1 H, m, H-1), 5.86 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

YI-1b (マイナー生成物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, dd, $J=13.7, 6.2$ Hz, H-4), 2.36 (1 H, dd, $J=13.3, 8.6$ Hz, H-10), 2.71 (1 H, dd, $J=13.7, 3.6$ Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 2.86 (1 H, dd, $J=13.3, 4.3$ Hz, H-10), 2.94, 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, m, H-3, $W/2 \approx 12$

Hz), 3.91 (1 H, m, H-1, $W/2 \div 20$ Hz), 5.87 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.37 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%) : 432 (23, M^+), 414 (20), 396 (23), 378 (52), 303 (12), 267 (68), 135 (100).

YI-2a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.5, 8.9$ Hz, H-4), 2.49 (1 H, dd, $J=13.5, 5.4$ Hz, H-4), 2.55 (1 H, dd, $J=14.1, 5.8$ Hz, H-10), 2.63 (1 H, br. s, OH), 2.69 (1 H, dd, $J=14.1, 2.9$ Hz, H-10), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.86 (1 H, m, H-3), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.71, 4.77 (each 1 H, dd, $J=47.6, 9.7$ Hz, CH_2F), 5.80 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.41 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.6 (t, $J=47.6$ Hz).

MS m/z (%) : 452 (75, M^+), 434 (100), 414 (34), 396 (19), 378 (38), 323 (54), 305 (19), 303 (21), 287 (17), 285 (18), 267 (22), 228 (24), 133 (82).

YI-2b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.16 (1 H, dd, $J=14.1, 4.0$ Hz, H-4), 2.27 (1 H, br. t, $J=\sim 12$ Hz, H-10), 2.57 (1 H, br. s, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, m, H-4), 2.88 (1 H, dd, $J=13.2, 4.9$ Hz, H-10), 3.77 (1 H, m, H-1, $W/2 \div 20$ Hz), 3.95 (1 H, m, H-3, $W/2 \div 12$ Hz), 4.69, 4.77 (each 1 H, dd, $J=47.6, 9.6$ Hz, CH_2F), 5.86 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.2 (t, $J=47.6$ Hz).

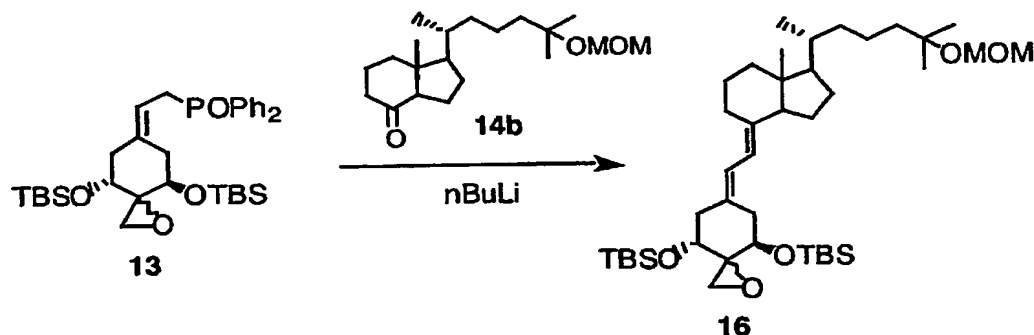
MS m/z (%) : 452 (74, M^+), 434 (100), 414 (35), 396 (16), 378 (33), 323 (50), 305 (17), 303 (20), 287 (15), 285 (16), 267 (18), 228 (24), 133 (74).

(実施例14) 1α -[(t -ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\beta, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミン D_3 t -ブチルジメチルシリルエーテルおよび 1α -[(t -ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\alpha, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシ

メチル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物
16a, b)

【0123】

【化29】



【0124】

-78 °Cに冷却した化合物13 (185.1 mg, 0.31 mmol、13a:13b=約3:1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(193 μ L, 0.31 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加えた。生じた黄赤色の混合物を30分間攪拌した後、グランドマンケトン体である化合物14b (66.8 mg, 0.206 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.2 mL)溶液を加えた。-78 °Cで2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9 g、3%→12%→40% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、3%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物16を二種の立体異性体の混合物(96.6 mg, 67%)として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約5:1であった。また、12%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14b (22.0 mg, 33%)、40%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (43.4 mg、23%)を、回収した。

【0125】

混合物のNMRデータ

16a (主生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02, 0.055 (each 3 H, s, Si-Me), 0.065 (6 H, Si-Me x 2), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.87 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.28

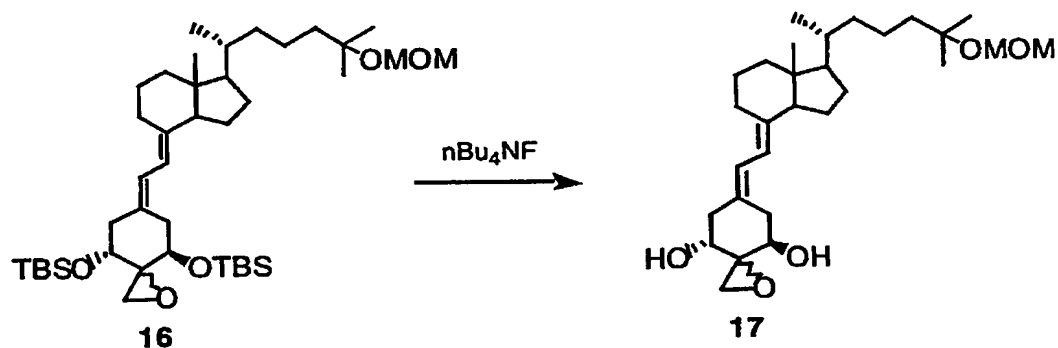
~2.37 (2 H, m), 2.42 (1 H, dd, $J=13.1, 3.7$ Hz), 2.65 (1 H, dd, $J=13.7, 3.7$ Hz), 2.74 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.82 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.81 (1 H, dd, $J=7.1, 3.9$ Hz, H-3), 3.88 (1 H, dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, H-1), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

16b (マイナー生成物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.87 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.57 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.92 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.68 (1 H, m, H-3), 4.04 (1 H, dd, $J=9.1, 4.9$ Hz, H-1), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

(実施例15) 1α -ヒドロキシ- $2\beta, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃および 1α -ヒドロキシ- $2\alpha, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ (化合物 17a, b)

【0126】

【化30】



【0127】

化合物16 (34.4 mg, 0.049 mmol, 16a:16b=約5 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(122 μL , 0.122 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、0 $^{\circ}\text{C}$ にて30分間、室温にて5時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、50% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物17を二種

の立体異性体の混合物 (21.5 mg, 92%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 4 : 1 であった。

【0128】

混合物の NMR データ

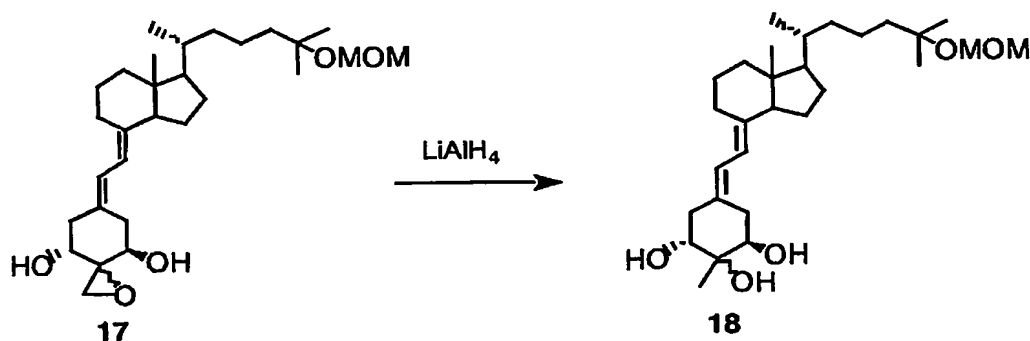
17a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.32 (1 H, dd, $J=13.5, 8.9$ Hz), 2.40 (1 H, dd, $J=13.8, 6.1$ Hz), 2.62 (1 H, dd, $J=13.8, 3.5$ Hz), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.85 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 2.95 (1 H, dd, $J=13.5, 4.5$ Hz), 3.07 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.82 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.86 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.40 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

17b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.72 (1 H, m), 2.94, 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.82 (1 H, m), 3.91 (1 H, m), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.86 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.37 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

(実施例 16) $1\alpha, 2\beta$ -ジヒドロキシ- 2α -メチル-および $1\alpha, 2\alpha$ -ジヒドロキシ- 2β -メチル-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ (化合物 18 a, b)

【0129】

【化 31】



【0130】

リチウムアルミニウムヒドリド (0.5 mg, 0.014 mmol) の無水ジエチルエーテル

(0.25 mL)懸濁液中に、化合物17 (6.8 mg, 0.014 mmol, 17a:17b=約4:1の混合物)の無水ジエチルエーテル(0.25 mL)溶液を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酒石酸ナトリウムカリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 g、60% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物18を二種の立体異性体の混合物 (4.7 mg, 69%)として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約4:1であった。

【0131】

混合物のNMRデータ

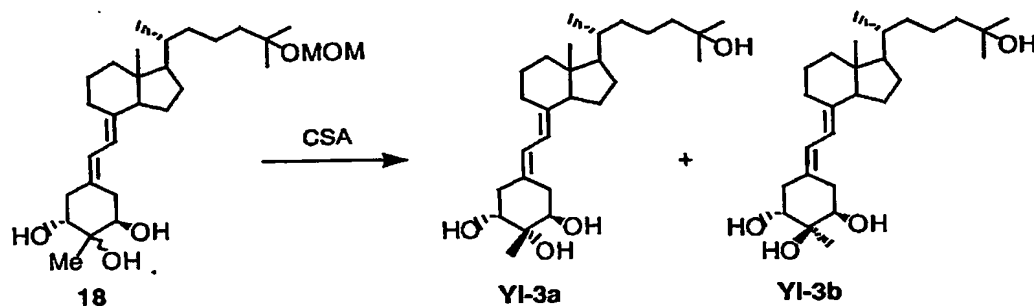
18a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.37 (1 H, dd, $J=14.4, 4.6$ Hz), 2.53 (1 H, m), 2.79 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd, $J=13.6, 4.3$ Hz), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

18b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.30 (3 H, s, 2-Me), 2.17 (1 H, m), 2.67 (1 H, m), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=\sim 11$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=\sim 11$ Hz, H-6).

(実施例17) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メチル-19-ノルビタミン D_3 (化合物Y I-3 a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メチル-19-ノルビタミン D_3 (化合物Y I-3 b)

【0132】

【化3 2】



【0 1 3 3】

化合物18 (10.5 mg, 0.022 mmol、18a:18b=約4 : 1の混合物)の無水メタノール(0.5 mL)溶液に、カンファースルホン酸(10.1 mg, 0.044 mmol)を加え、0℃にて30分次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、有機層は5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 g、70% 酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、化合物YI-3aとYI-3bを含む混合物(8.8 mg, 93%)を得た。

【0 1 3 4】

化合物YI-3aとYI-3bを含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール)にて分離精製し、化合物YI-3a (5.2 mg) および化合物YI-3b (0.7 mg)を得た。

【0 1 3 5】

YI-3a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.05 (1 H, m, H-10), 2.36 (1 H, dd, $J=14.4, 4.5$ Hz, H-4), 2.55 (2 H, m, H-4, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5, 4.4$ Hz, H-10), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

YI-3b: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.30 (3 H, s, 2-Me), 2.17 (1 H, dd, J=13.6, 8.4 Hz, H-4), 2.30 (1 H, br s, OH), 2.49 (1 H, dd, J=14.2, 3.3 Hz, H-10), 2.62 (1 H, dd, J=14.2, 6.5 Hz, H-10), 2.67 (1 H, dd, J=13.6, 4.1 H

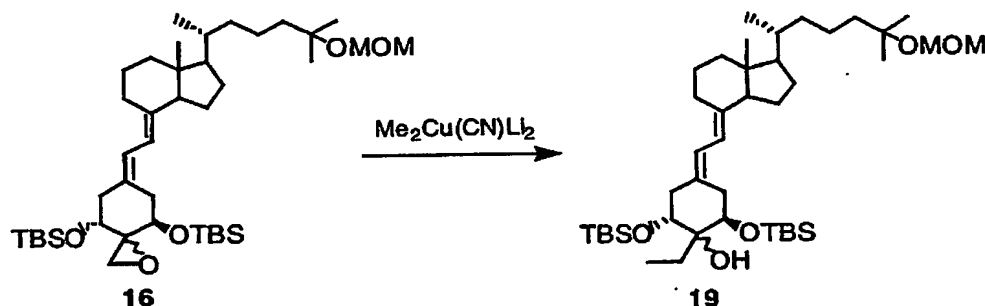
z, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.73 (1 H, m, H-1, $W/2 \approx 12$ Hz), 3.78 (1 H, m, H-3, $W/2 \approx 18$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 434 (75, M^+), 416 (100), 401 (16), 398 (31), 380 (21), 362 (20), 305 (29), 287 (27), 269 (29), 251 (25), 135 (74).

(実施例18) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2β -ヒドロキシ- 2α -エチル-および 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2α -ヒドロキシ- 2β -エチル-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 19a, b)

【0136】

【化33】



【0137】

-40 °Cに冷却したシアン化銅 (I) (114.6 mg, 1.280 mmol) の無水エーテル (1.5 mL) 懸濁液に、メチルリチウム溶液 (2.25 mL, 2.565 mmol, 1.14 Mエーテル溶液) を加え30分間攪拌した後、無水エーテル (3 mL) に溶かした化合物16 (113.1 mg, 0.160 mmol、本実施例では16a:16b=約3:1の混合物を使用) を添加した。反応混合物を-40 °Cにて1時間攪拌した後、0 °Cまで徐々に温度を上昇させ、更に2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え反応を停止後、氷水に投入し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、10 g、2%酢酸エチル/ヘキサン溶出部)にて精製し、 2β ヒドロキシ体と 2α ヒドロキシ体との混合物である化合物19 (90.3 mg, 78%) と、未反応の化合物16 (18.5 mg, 16%) を得た。化合物19a, b

を構成する異性体の比率は約3 : 1であった。クロマトグラフィーによる分離の過程においては、化合物19aのみを含むフラクションや化合物19bのみを含むフラクションも得られたため、これらを分取した。

【0138】

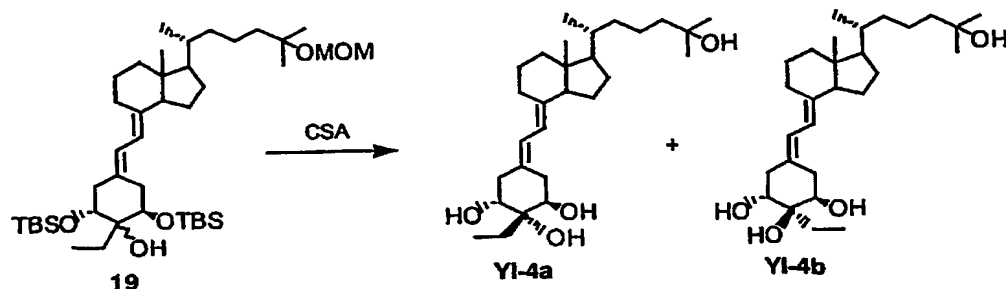
19a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.83 (9 H, s, Si-tBu), 0.90 (9 H, s, Si-tBu, overlapped with CH_2CH_3), 0.93 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (2 H, m, CH_2CH_3), 2.26 (1 H, dd, $J=13.6, 5.0$ Hz), 2.43 (2 H, m), 2.52 (1 H, dd, $J=14.4, 4.0$ Hz), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.78 (1 H, dd, $J=9.7, 5.0$ Hz), 3.96 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.79 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.16 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6).

19b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (9 H, s, Si-tBu), 0.91 (9 H, s, Si-tBu, overlapped with CH_2CH_3), 0.93 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (m, CH_2CH_3), 2.09 (1 H, dd, $J=13.8, 5.0$ Hz), 2.30 (1 H, dd, $J=12.8, 9.6$ Hz), 2.59 (2 H, m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.70 (1 H, dd, $J=9.2, 4.4$ Hz), 3.92 (1 H, dd, $J=4.8, 3.2$ Hz), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.80 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.10 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

(実施例19) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -エチル-19-ノルビタミン D_3 (化合物 Y I - 4 a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -エチル-19-ノルビタミン D_3 (化合物 Y I - 4 b)

【0139】

【化 3 4】



【0140】

化合物19b (17.8 mg, 0.025 mmol)の無水メタノール(1 mL)溶液に、カンファールスホン酸(48.1 mg, 0.207 mmol)を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 g、50% 酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、化合物YI-4b (11.0 mg, 99%)を得た。

【0 1 4 1】

主生成物19a (6.2 mg, 0.009 mmol) を用いて上記と同様に反応および後処理を行ない、化合物YI-4a (2.3 mg, 60%)を得た。

【0 1 4 2】

YI-4a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 0.98 (3 H, t, J=7.5 Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.68, 1.85 (each 1 H, m, CH_2CH_3), 2.26 (1 H, dd, J=13.5, 9.2 Hz), 2.38 (1 H, dd, J=13.8, 6.4 Hz), 2.47 (1 H, dd, J=13.8, 3.5 Hz), 2.80 (2 H, m, H-9, 10), 3.83 (2 H, m, H-1, 3), 5.84 (1 H, d, J=11.0 Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, J=11.0 Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

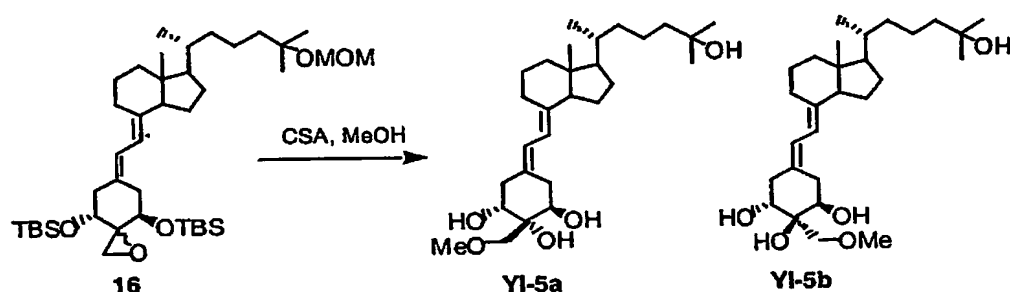
YI-4b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 0.99 (3 H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.72, 1.81 (each 1 H, m, CH_2CH_3), 2.18 (1 H, dd, $J=13.8, 6.5$ Hz, H-4), 2.44 (1 H, dd, $J=13.5, 8.5$ Hz, H-10), 2.63 (1 H, dd, $J=13.5, 4$

.2 Hz, H-10), 2.72 (1 H, dd, $J=13.8, 3.3$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.73 (1 H, m, $W/2 \sim 17$ Hz, H-1), 3.88 (1 H, m, $W/2 \sim 13$ Hz, H-3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例20) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メトキシメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物YI-5a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メトキシメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物YI-5b)

【0143】

【化35】



【0144】

化合物16 (49.7 mg, 0.070 mmol, 16a:16b=約 5 : 1の混合物)の無水メタノール(1 mL)溶液に、カンファースルホン酸(98.2 mg, 0.423 mmol)を加え、0℃で1時間次いで室温にて4時間撹拌した。

【0145】

反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、70% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物YI-5aとYI-5bの混合物(28.5 mg, 87%)を得た。YI-5aとYI-5bの混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 15%水/メタノール)にて分離精製し、化合物YI-5a (8.2 mg) および化合物YI-5b (1.6 mg)を得た。

【0146】

YI-5a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.41 (2 H, m, H-4), 2.53 (1 H, dd, $J=14.1, 5.7$ Hz, H-10), 2.68 (2 H, m, H-10, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.97 (1 H, br s, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.69, 3.73 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH₂

0), 3.88 (2 H, m, H-1, 3), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

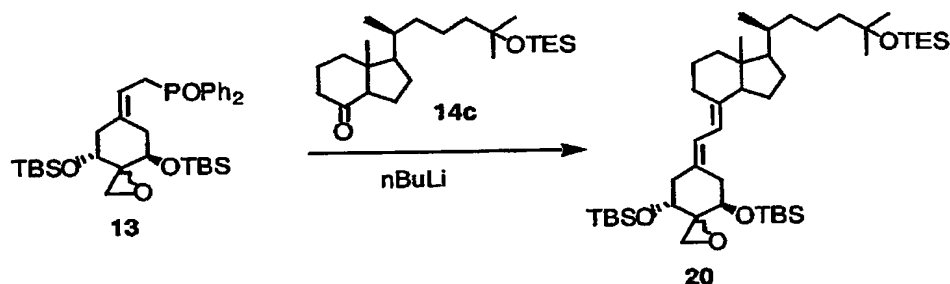
YI-5b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.13 (1 H, dd, $J=13.8, 3.6$ Hz, H-4), 2.21 (1 H, br t, $J=\sim 12$ Hz, H-10), 2.77~2.89 (4 H, m, H-4, 9, 10, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.65, 3.77 (each 1 H, d, $J=9.4$ Hz, OCH_2O), 3.80 (1 H, m, H-1), 3.85 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 464 (52, M^+), 446 (74), 428 (23), 410 (10), 401 (65), 383 (100), 335 (13), 317 (10), 299 (12), 281 (13), 222 (12).

(実施例21) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β ,2'-エポキシ-および(20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α ,2'-エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 20a, b)

【0147】

【化36】



【0148】

-78 °Cに冷却した化合物13 (351.0 mg, 0.586 mmol, 本実施例では13a:13b=約2:1の混合物を使用)の無水テトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(371 μL , 0.586 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。深いオレンジ色の溶液の溶液が得られた。15分間攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14c (154.2 mg, 0.391 mmol)の無水テトラヒドロフラン(2.3 mL)溶液を加えた。-78 °Cで2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾

燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15 g、2%→10%→60% 酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20を二種の立体異性体の混合物として得た(227.0 mg, 75%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であった。また、10% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14c (35.8 mg)および60% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (99.0 mg)を回収した。

【0149】

混合物のNMRデータ

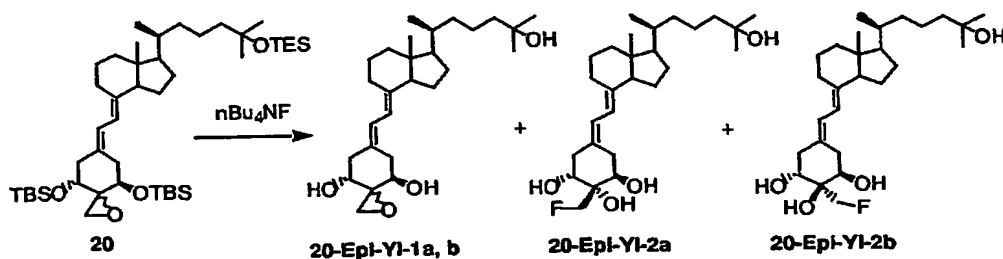
20a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.05 (3 H, s, Si-Me x 2), 0.06 (6 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 0.95 (9 H, t, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.42 (1 H, dd, $J=13.2, 3.6$ Hz), 2.68 (1 H, dd, $J=13.5, 3.8$ Hz), 2.79, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, dd, $J=7.2, 3.9$ Hz, H-3), 3.87 (1 H, dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

20b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (9 H, m, SiCH_2 x 3, overlapped with H-18), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 0.95 (9 H, t, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.69 (1 H, m, H-3), 4.03 (1 H, d, $J=9.3, 4.7$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=0.7$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=10.7$ Hz, H-6).

(実施例22) (20S)-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β ,2'-エポキシ-および(20S)-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α ,2'-エポキシ-19-ノルビタミンD₃ (20-Epi-YI-1a、1b)、および(20S)-1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-2 α -フルオロメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-Epi-YI-2a)、および(20S)-1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-2 β -フルオロメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-Epi-YI-2b)

【0150】

【化 37】



【0151】

トリシリルエーテル体である化合物20 (50.0 mg, 0.0645 mmol, 20a:20b=約3:1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(387 μL , 0.387 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、50%→70% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、50%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20-Epi-YI-2aと20-Epi-YI-2bの混合物 (3.5 mg, 12%, 20-Epi-YI-2a:20-Epi-YI-2b=約4:1)、70% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20-Epi-YI-1aと20-Epi-YI-1bの混合物 (23.0 mg, 82%, 20-Epi-YI-1a:20-Epi-YI-1b=約3:1)を得た。

【0152】

化合物20-Epi-YI-2aと 20-Epi-YI-2bの混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-34 2-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール)にて分離精製し、化合物20-Epi-YI-2a (2.1 mg) および化合物20-Epi-YI-2b (0.5 mg) を得た。

【0153】

20-Epi-YI-1a, 1b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.29 (1 H, dd, $J=13.0, 8.8$ Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.6, 6.0$ Hz, H-4), 2.60, 2.71 (ca. 3:1) (1 H, dd, $J=13.6, 3.4$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.83 (1 H, d, $J=4.8$ Hz, CH_2O), 2.96 (1 H, dd, $J=13.0, 4.8$ Hz, H-10), 3.08 (1 H, d, $J=4.8$ Hz, CH_2O), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.88, 3.99 (ca. 1:3) (1 H, m, H-1), 5.86 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.38 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

20-Epi-YI-2a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.3$, 8.7 Hz, H-4), 2.49 (1 H, dd, $J=13.3$, 5.5 Hz, H-4), 2.56 (1 H, dd, $J=14.2$, 5.8 Hz, H-10), 2.62 (1 H, d, $J=1.5$ Hz, OH), 2.69 (1 H, dd, $J=14.2$, 2.9 Hz, H-10), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.87 (1 H, m, H-3), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.71, 4.76 (each 1 H, dd, $J=47.8$, 9.7 Hz, CH_2F), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.40 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.3 (t, $J=47.8$ Hz).

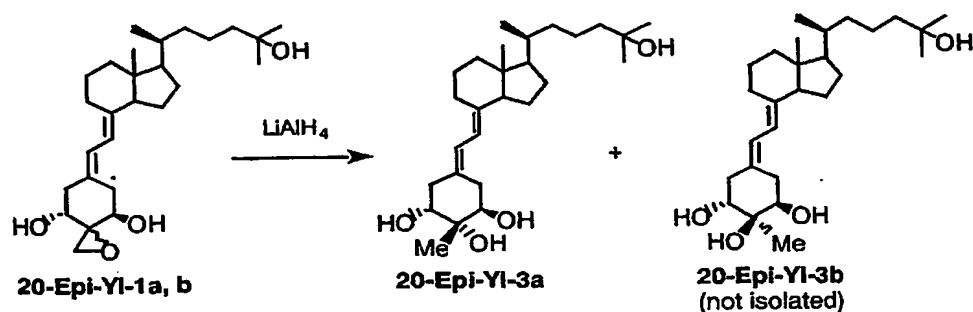
20-Epi-YI-2b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.17 (1 H, dd, $J=14.0$, 4.0 Hz, H-4), 2.27 (1 H, br. t, $J=\sim 11$ Hz, H-10), 2.57 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, m, H-4), 2.89 (1 H, dd, $J=13.2$, 5.0 Hz, H-10), 3.76 (1 H, m, H-1), 3.95 (1 H, m, H-3), 4.70, 4.76 (each 1 H, dd, $J=47.6$, 9.5 Hz, CH_2F), 5.86 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.2 (t, $J=47.6$ Hz).

(実施例23) (20S)- $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メチル-19-ノルビタミンド $_3$ (化合物 20-Epi-YI-3a)、および、(20S)- $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メチル-19-ノルビタミンド $_3$ (化合物 20-Epi-YI-3b)

【0154】

【化38】



【0155】

エポキシ体である化合物20-Epi-YI-1aと20-Epi-YI-1bの混合物(23.0 mg, 0.0

53 mmol, 20-Epi-YI-1a : 20-Epi-YI-1b = 約3 : 1) の無水テトラヒドロフラン (0.25 mL) 溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド (2 mg, 0.053 mmol) を加え室温にて7時間攪拌した。反応2時間後および6時間後に、それぞれ2 mgのリチウムアルミニウムヒドリドを追加した。反応混合物に酒石酸ナトリウムカリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 60% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物20-Epi-YI-3aと20-Epi-YI-3bの混合物 (15.5 mg, 67%、比率は不明) を得た。

【0156】

20-Epi-YI-3aと20-Epi-YI-3bを含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール) にて分離精製し、化合物20-Epi-YI-3a (6.3 mg) を得た。化合物20-Epi-YI-3bは純粋な化合物として単離することができなかった。

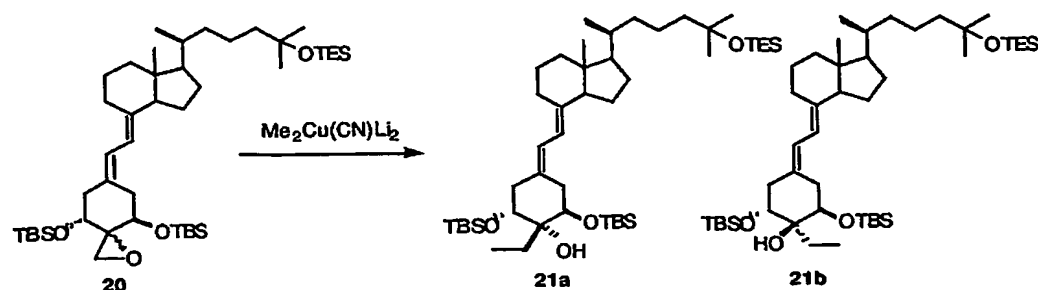
【0157】

20-Epi-YI-3a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.07 (1 H, m, H-10), 2.36 (1 H, dd, $J=14.4, 4.6$ Hz, H-4), 2.54 (2 H, m, H-4, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5, 4.4$ Hz), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 5.85 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6)。

(実施例24) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -ヒドロキシ-2 α -エチル-および(20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -ヒドロキシ-2 β -エチル-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物21a, 21b)

【0158】

【化39】



【0159】

-40℃に冷却したシアン化銅 (I) (101.9 mg, 1.138 mmol) の無水ジエチルエーテル(1 ml) 懸濁液に、メチルリチウム(2.0 ml, 2.280 mmol, 1.14 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。-40℃にて30分攪拌した後、エポキシ体である化合物20 (110.3 mg, 0.142 mmol, 本実施例では約3 : 1の混合物を使用)の無水ジエチルエーテル(1.5 ml)溶液をゆっくり加えた。反応混合物は-40℃にて1時間攪拌した後、0℃まで徐々に温度を上昇させ、更に2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10 g、2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物21を二種の立体異性体の混合物 (98.5 mg, 87%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は21a : 21b =約3 : 1であった。

【0160】

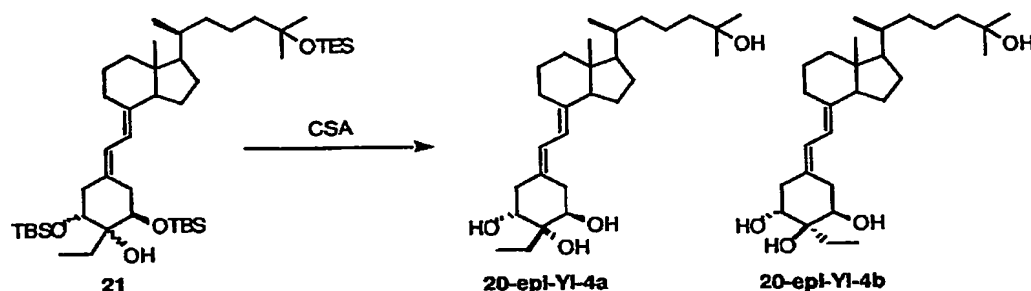
21: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, Si- CH_2 x 3), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, Si- CH_2CH_3 x 3, overlapped with CH_2CH_3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.78, 3.92 (ca. 3 : 1) (1 H, m, H-3), 3.70, 3.95 (ca. 1 : 3) (1 H, m, H-1), 5.79 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.10, 6.16 (ca. 1 : 3) (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6).

(実施例25) (20S)-1 α , 2 β , 25-トリヒドロキシ-2 α -エチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-*epi*-YI-4a) および(20S)-1 α , 2 α , 25-トリヒドロキシ-2 β -エチ

ル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-*epi*-YI-4b)

【0161】

【化40】



【0162】

化合物21 (98.5 mg, 0.124 mmol, 21a : 21b = 約3 : 1の混合物)の無水メタノール (2 ml) 溶液に、カンファースルホン酸(173.5 mg, 0.747 mmol)を加え室温にて6時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, 50%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物20-*epi*-YI-4aおよび20-*epi*-YI-4bを約3 : 1の割合で含む混合物 (45.0 mg, 81%) を得た。

【0163】

化合物20-*epi*-YI-4aおよび20-*epi*-YI-4bを約3 : 1の割合で含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 20%水/メタノール, 8ml / min)にて分離精製し、化合物20-*epi*-YI-4a (27.4 mg)および化合物20-*epi*-YI-4b (7.3 mg) を得た。

【0164】

20-*epi*-YI-4a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, J=6.5 Hz, H-21), 0.98 (3 H, t, J=7.5 Hz, CH₂CH₃), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.25 (1 H, dd, J=13.7, 8.9 Hz, H-10), 2.37 (1 H, dd, J=14.0, 6.2 Hz, H-4), 2.45 (2 H, m, H-4, OH), 2.80 (2 H, m, H-9, 10), 3.85 (2 H, m, H-1, 3), 5.83 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

20-*epi*-YI-4b: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, J=

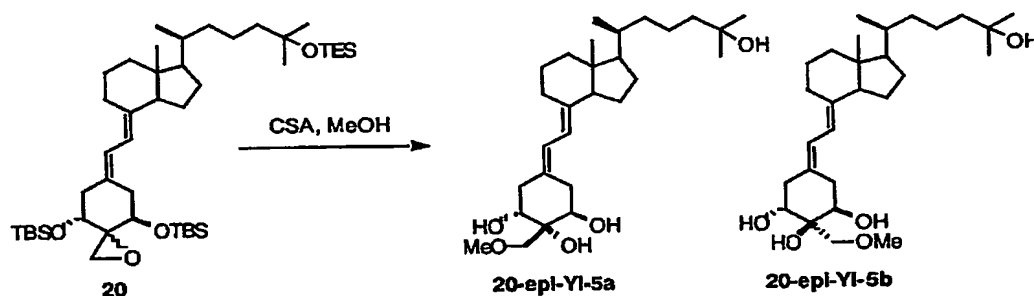
6.5 Hz, H-21), 0.99 (3 H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.18 (1 H, dd, $J=13.8$, 6.6 Hz, H-4), 2.45 (1 H, dd, $J=13.6$, 8.5 Hz, H-10), 2.62 (1 H, dd, $J=13.6$, 4.3 Hz, H-10), 2.71 (1 H, dd, $J=13.8$, 3.4 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.74 (1 H, dd, $J=8.5$, 4.3 Hz, H-1), 3.88 (1 H, dd, $J=6.6$, 3.4 Hz, H-3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

(実施例26) (20S)-1 α , 2 β , 25-トリヒドロキシ-2 α -メトキシメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-*epi*-YI-5a) および(20S)-1 α , 2 α , 25-トリヒドロキシ-2 β -メトキシメチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-*epi*-YI-5b)

【0165】

【化41】



【0166】

化合物20 (10.4 mg, 0.013 mmol, 20a:20b=約 3 : 1の混合物) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (18.7 mg, 0.080 mmol) を加え、0℃で1時間、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 70%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物20-*epi*-YI-5aおよび20-*epi*-YI-5bを約3 : 1の割合で含む混合物 (5.0 mg, 81%) を得た。化合物20-*epi*-YI-5aおよび20-*epi*-YI-5bを約3 : 1の割合で含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 15%水/メタノール) にて分離精製し、化合物20-*epi*-YI-5a (2.0 mg) および20-*epi*-YI-5b (0.8 mg) を得た。

【0167】

20-*epi*-YI-5a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.41 (2 H, m, H-4, OH), 2.53 (1 H, dd, $J=14.1, 5.6$ Hz, H-10), 2.68 (2 H, m, H-10, OH), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, s, OH), 3.44 (3 H, s, OMe), 3.69, 3.74 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH_2O), 3.89 (2 H, m, H-1, 3), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

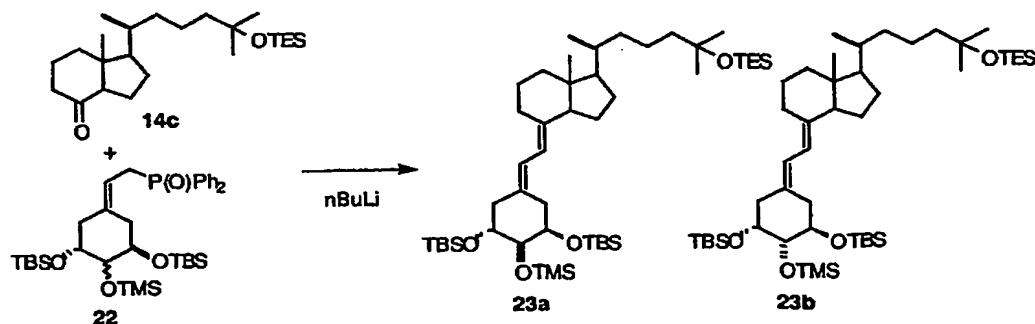
20-*epi*-YI-5b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.12 (1 H, dd, $J=13.9, 3.4$ Hz, H-4), 2.21 (1 H, br. t, $J=\sim 12$ Hz, H-10), 2.77~2.89 (4 H, m, H-4, 9, 10), 2.89 (1 H, s, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.65, 3.77 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH_2O), 3.79 (1 H, m, H-1), 3.84 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

(実施例27) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-および(20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[(トリメチルシリル)オキシ]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物23a, 23b)

【0168】

【化42】



【0169】

-78℃に冷却した化合物22 (435.2 mg, 0.660 mmol, 22a : 22b = 約2 : 1の混

合物)の無水テトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、n-ブチルリチウム($412\mu\text{l}$, 0.660 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14c (173.8 mg, 0.440 mmol)の無水テトラヒドロフラン (3 ml)溶液を加えた。-78℃で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物23 (243.4 mg, 66%)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体23aおよび23bの比率は約3:2であった。5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物14c (30.0 mg, 17%) および5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物22 (157.6 mg)を回収した。

【0170】

23a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04, 0.055, 0.058, 0.063 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, Si-Me x 3), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, m), 2.50 (2 H, m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.54 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.88 (1 H, m, H-1), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.10 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

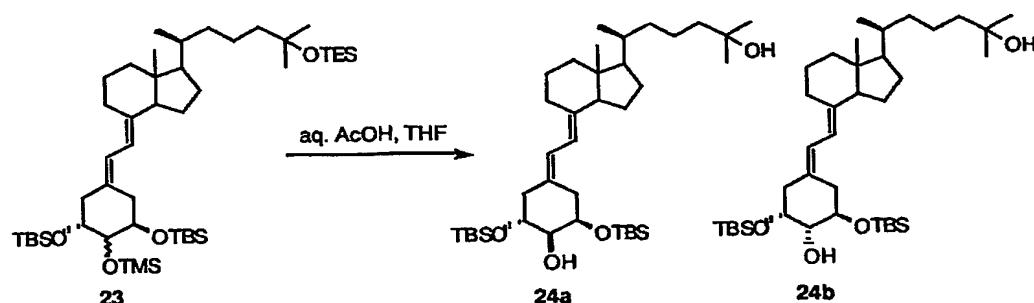
23b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04, 0.06 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.07 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.12 (9 H, Si-Me x 3), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.8$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.8$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.10 (1 H, m), 2.44 (2 H, m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.60 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, dd, $J=8.7, 4.5$ Hz, H-1), 3.94 (1 H, m, H-3), 5.79 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.13 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例28) (20S)-1 α -(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2 α ,25-ジヒドロキシ-および(20S)-1 α -(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2 β ,25-ジヒドロキシ-

19-ノルビタミンD₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物24a, 24b)

【0171】

【化43】



【0172】

化合物23 (182.5 mg, 0.218 mmol、23a : 23b =約3: 2の混合物) をテトラヒドロフランと酢酸と水との混合物 (9.5 ml, 8 : 8 : 1, v/v/v) に溶解し、0℃で2時間、室温で2.5時間攪拌した。反応混合液は酢酸エチルにて希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g、2%酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物24a (39.1 mg, 28%) および化合物24b (26.0 mg, 18%) を得た。合計収率は46%であった。

【0173】

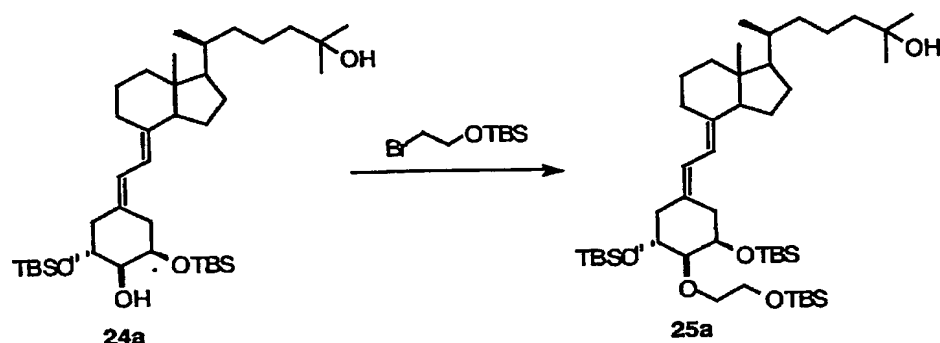
24a: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.067, 0.077, 0.083, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, J=6.6 Hz, H-21), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.27 (1 H, d, J=3.2 Hz, OH), 2.31 (1 H, dd, J=12.6, 3.7 Hz), 2.48 (2 H, m), 2.79 (1H, m, H-9), 3.51(1 H, m, H-2), 3.91, (1 H, m, H-3), 4.00 (1 H, m, H-1), 5.80 (1 H, d, J=11.1 Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, J=11.1 Hz, H-6).

24b: ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.06, 0.07, 0.08, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.18 (1 H, dd, J=13.0, 4.5 Hz), 2.39 (3 H, m), 2.80 (1H, m, H-9), 3.59 (1 H, m, H-2), 4.00 (2 H, m, H-1, 3), 5.80 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.18 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

(実施例29) (20S)-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[2-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物25a)

【0174】

【化44】



【0175】

0℃に冷却した化合物24a (17.0 mg, 0.026 mmol) の無水ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフランの混合溶液 (9 : 1, 1 ml, v/v) に、水素化ナトリウム (31.4 mg, 0.786 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-ブromoエトキシ)-t-ブチルジメチルシリラン (27 μ l, 0.126 mmol) を加え激しく攪拌した。22時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルおよびヘキサン混合液 (1:1, v/v) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 7%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物25a (15.4 mg, 73%) を得、20%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料である化合物24a (2.8 mg, 16%) を回収した。

【0176】

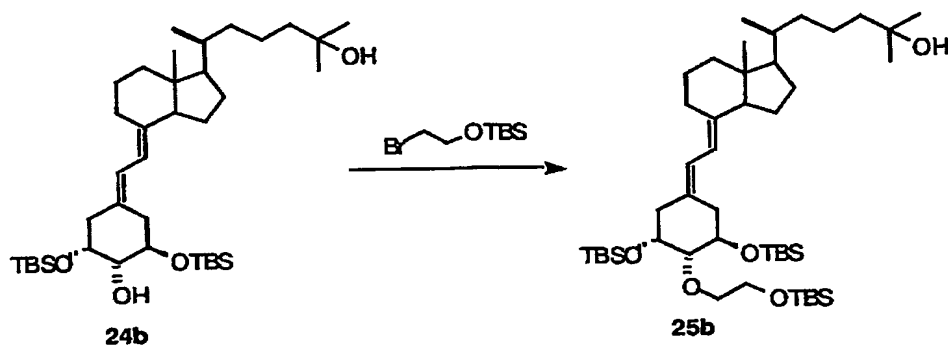
25a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.04~0.08 (18 H, Si-Me x 6), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.89, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 3 overlapped with H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.21 (1 H, m, H-2), 3.7~3.9 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 3.96 (1 H, m, H-3), 4.14 (1 H, m, H-1), 5.81 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

(実施例30) (20S)-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[2-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ t-

ブチルジメチルシリルエーテル (化合物25b)

【0177】

【化45】



【0178】

0℃に冷却した化合物24b (15.3 mg, 0.024 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) に、水素化ナトリウム (18.9 mg, 0.471 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-ブロモエトキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン (20 μ l, 0.093 mmol) を加え激しく攪拌した。22時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルおよびヘキサン混合液 (1:1, v/v) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 7%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物25b (12.0 mg, 63%) を得、20%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料である化合物24b (3.4 mg, 22%) を回収した。

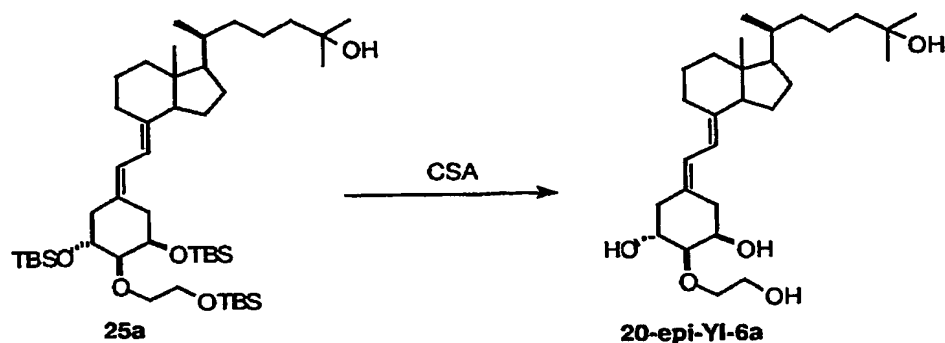
【0179】

25b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05~0.07 (18 H, Si-Me x 6), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.88, 0.89 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 3, overlapped with H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.13 (1 H, dd, $J=12.8, 4.0$ Hz, H-10), 2.35 (2 H, m, H-4), 2.46 (1 H, m, H-10), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.28 (1 H, m, H-2), 3.61 (1 H, m), 3.73 (2 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.96 (1 H, dd, $J=8.8, 4.3$ Hz, H-1), 4.04 (1 H, m, H-3), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.14 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6)。

(実施例31) (20*S*)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -(2-ヒドロキシ-エトキシ)-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-*epi*-YI-6a)

【0180】

【化46】



【0181】

化合物25a (15.4 mg, 0.019 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (26.6 mg, 0.114 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、2%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、続いてHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール, 8ml/min) にて精製し、化合物20-epi-YI-6a (6.4 mg, 72%) を得た。

【0182】

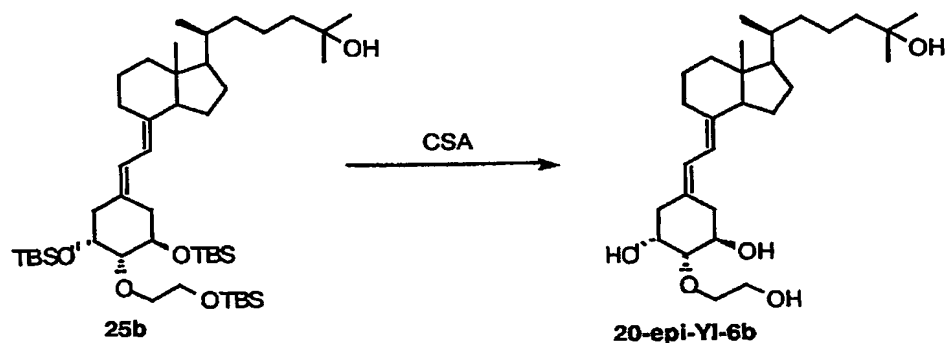
20-epi-YI-6a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.19 (2 H, m, H-4, 10), 2.33, 2.41, 2.56 (each 1 H, br. s, OH x 3), 2.63 (1 H, dd, $J=13.2, 4.3$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, dd, $J=14.4, 5.4$ Hz, H-10), 3.37 (1 H, dd, $J=7.8, 2.8$ Hz, H-2), 3.72~3.83 (4 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.96 (1 H, m, H-3), 4.14 (1 H, m, H-1), 5.83 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 243, 252, 261 nm.

(実施例32) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β -(2-ヒドロキシ-エトキシ)-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-epi-YI-6b)

【0183】

【化 47】



【0184】

化合物25b (12.0 mg, 0.015 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (20.7 mg, 0.089 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、2%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、続いてHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール, 8ml / min) にて精製し、化合物20-epi-YI-6b (5.6 mg, 81%) を得た。

【0185】

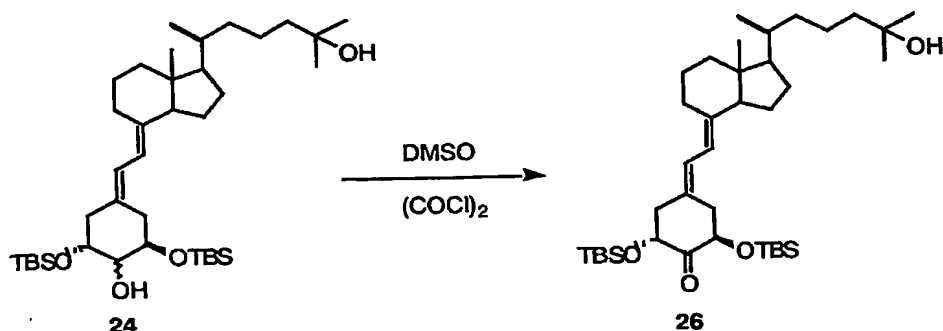
20-epi-YI-6b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.35 (1 H, br. d, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.48 (1 H, dm, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.09 (1 H, dd, $J=13.5, 3.7$ Hz, H-10), 3.29 (1 H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, H-2), 3.67 (1 H, m), 3.76~3.89 (4 H, m, H-1, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.17 (1 H, m, H-3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 243, 252, 261 nm.

(実施例33) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-オキソ-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物26)

【0186】

【化 4 8】



【0 1 8 7】

-78℃に冷却した二塩化オキサリル (18 μ l, 0.206 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (29 μ l, 0.414 mmol) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を加え、5分間攪拌した。この冷却攪拌溶液に化合物24 (61.0 mg, 0.094 mmol, 24a : 24b =約3 : 2の異性体の混合物) の無水塩化メチレン (1.2 ml) 溶液を加えた。-78℃で15分間攪拌した後、トリエチルアミン (131 μ l, 0.940 mmol) を加え、-78℃で30分、0℃で10分攪拌した。反応液を氷水に投入し、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 20%酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物26 (52.0 mg, 86%) を単一化合物として得た。

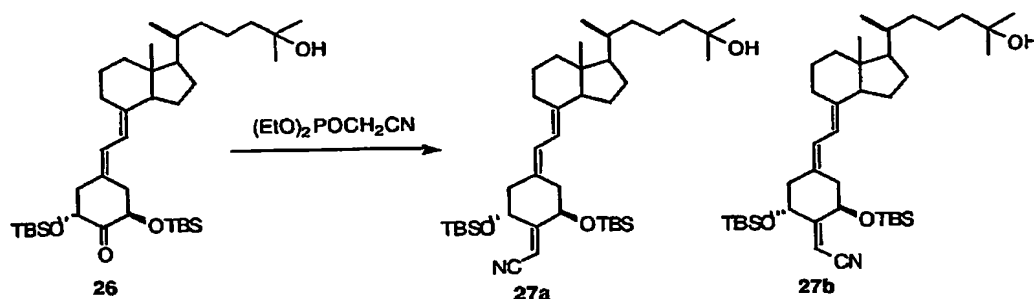
【 0 1 8 8 】

26: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.055, 0.065, 0.069, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.5, 8.7$ Hz), 2.52 (1 H, dd, $J=14.2, 4.1$ Hz), 2.66 (1 H, dd, $J=13.5, 5.5$ Hz), 2.72 (1 H, dd, $J=14.2, 6.3$ Hz), 2.83 (1 H, m, H-9), 4.35 (1 H, dd, $J=6.3, 4.1$ Hz), 4.55 (1 H, dd, $J=8.7, 5.5$ Hz), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.35 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例34) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-シアノメチレン-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (E-異性体) および (Z-異性体) (化合物27a, 27b)

【0189】

【化49】



【0190】

-40℃に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート ($24\mu\text{l}$, 0.148 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム ($95\mu\text{l}$, 0.151 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加え15分撹拌した後、化合物26 (48.7 mg, 0.075 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-40℃で1.5時間撹拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 10%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物27 (50.0 mg, 99%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体27a (E-異性体) および異性体27b (Z-異性体) の比率は約1 : 1であった。

【0191】

27a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.054, 0.067, 0.099, 0.121 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, m, H-10), 4.46 (1 H, m, H-1), 4.99 (1 H, t, $J=2.8$ Hz, H-3), 5.47 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, C=CHCN), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.19 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

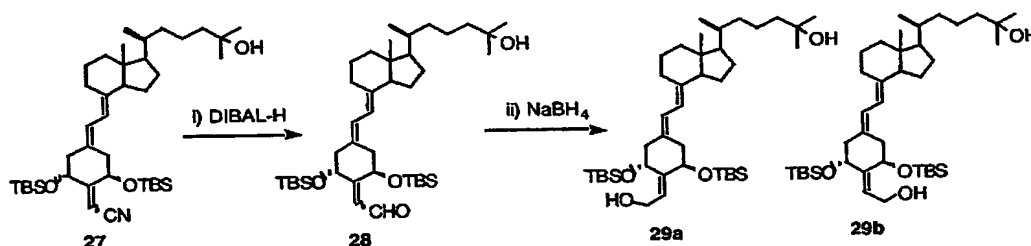
27b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.063, 0.075, 0.112, 0.132 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.

99 (1 H, m, H-10), 4.57 (1 H, m, H-3), 5.04 (1 H, t, $J=2.8$ Hz, H-1), 5.47 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, C=CHCN), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.32 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6, 7).

(実施例35) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (E-異性体) および (Z-異性体) (化合物29a, 29b)

【0192】

【化50】



【0193】

-78℃に冷却した化合物27 (20.0 mg, 0.030 mmol, 27a : 27b = 約1 : 1の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に、水素化-*iso*-ブチルアルミニウム (60 μ l, 0.060 mmol, 1.0 Mヘキサン溶液) を加えた。3時間後に-20℃に反応温度を上げた。1時間攪拌後、水素化-*iso*-ブチルアルミニウム (30 μ l, 0.030 mmol, 1.0 Mヘキサン溶液) を追加し、更に、5.5時間攪拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をエタノール (1 ml) で溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.1 mg, 0.030 mmol) を加え0℃にて1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 g, 15%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物29a (5.5 mg) および化合物29b (5.0 mg) を得た。合計収率は52%であった。尚、未反応原料である化合物27 (7.5 mg, 38%) を回収した。

【0194】

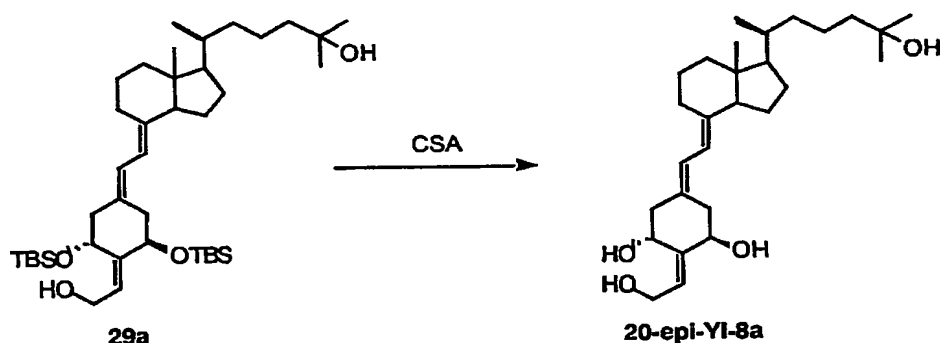
29a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.07, 0.08 (3 H, 3 H, 6 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.29 (2 H, m, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.88 (1 H, dd, $J=12.7, 4.3$ Hz, H-10), 4.19 (1 H, dd, $J=12.7, 6.8$ Hz, CH_2OH), 4.31 (1 H, dd, $J=12.7, 6.7$ Hz, CH_2OH), 4.37 (1 H, dd, $J=9.7, 4.3$ Hz, H-1), 4.81 (1 H, t, $J=3.8$ Hz, H-3), 5.72 (1 H, t, $J=6.8$ Hz, C=CH), 5.85 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

29b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01, 0.07, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.93 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.14 (1 H, br. t, $J=\sim 11.5$ Hz, H-4), 2.55 (1 H, dd, $J=12.3, 5.0$ Hz, H-4), 2.82 (2 H, m, H-9, 10), 4.22 (1 H, dd, $J=12.3, 7.1$ Hz, CH_2OH), 4.30 (each 1 H, dd, $J=12.7, 7.0$ Hz, CH_2OH), 4.47 (1 H, m, H-3), 4.86 (1 H, t, $J=3.1$ Hz, H-1), 5.72 (1 H, m, C=CH), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.25 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

(実施例36) (20S)-1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-19-ノルビタミンD₃ (E-異性体) (化合物20-epi-YI-8a)

【0195】

【化5 1】



【0196】

化合物29a (11.0 mg, 0.016 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (11.4 mg, 0.049 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、3%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物20-*epi*-YI-8a (6.4 mg, 88%) を得た。

【0197】

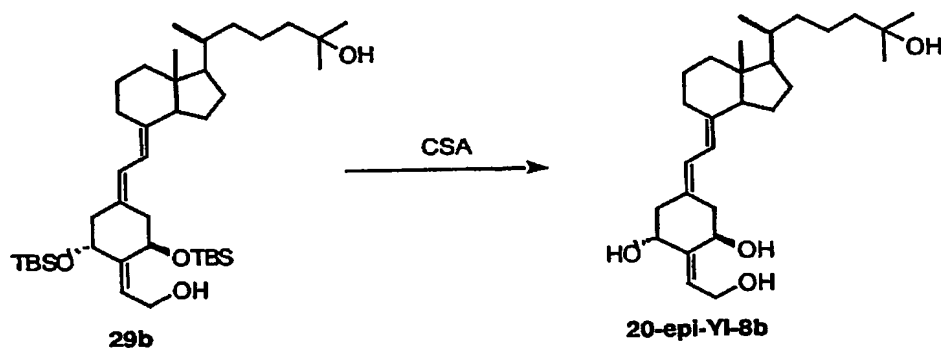
20-*epi*-YI-8a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.42 (2 H, m, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.15 (1 H, d, $J=12.8, 4.9$ Hz, H-10), 4.15 (1 H, dd, $J=12.4, 5.9$ Hz, CH_2OH), 4.39 (2 H, m, H-1, CH_2OH), 4.84 (1 H, m, H-3), 5.80 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.88 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 246, 254, 263 nm.

(実施例37) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-19-ノルビタミンD₃ (Z-異性体) (化合物20-*epi*-YI-8b)

【0198】

【化52】



【0199】

化合物29b (11.0 mg, 0.016 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (11.4 mg, 0.049 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、3%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物20-*epi*-YI-8b (4.8 mg, 66%) を得た。

【0200】

20-*epi*-YI-8b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=$

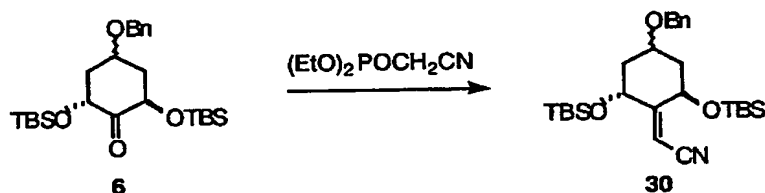
6.5 Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.21 (1 H, br. t. $J = \sim 13$ Hz, H-4), 2.33 (1 H, dm, H-10), 2.70 (1 H, d, $J = 12.8, 4.7$ Hz, H-4), 2.82 (2 H, m, H-9, 10), 4.24 (1 H, dd, $J = 12.6, 6.4$ Hz, CH₂OH), 4.38 (1 H, dd, $J = 12.6, 7.4$ Hz, CH₂OH), 4.46 (1 H, m, H-3), 4.87 (1 H, t, $J = 4.2$ Hz, H-1), 5.83 (2 H, m, H-7, C=CH), 6.40 (1 H, d, $J = 11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 246, 254, 263 nm.

(実施例38) (aS*, 2R, 6R)-および(aR*, 2R, 6R)-[[4-ベンジルオキシ-2,6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン]-アセトニトリル (化合物30)

【0201】

【化53】



【0202】

-78℃に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (112 μ l, 0.69 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) に*n*-ブチルリチウム (493 μ l, 0.69 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液) を加え15分間攪拌した。本溶液に実施例4で得られた化合物6 (160 mg, 0.345 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。反応温度を0℃に上昇させた後、1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止させた後、反応混合物に氷水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物30 (162 mg, 96%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 2であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0203】

30a (マイナー生成物、低極性異性体) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05, 0.06, 0.

08, 0.11 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.85, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.32~1.48 (2 H, m), 2.28 (1 H, m), 2.39 (1 H, m), 3.96 (1 H, m, H-1), 4.54 (2 H, s, PhCH₂), 4.56 (1 H, m), 4.98 (1 H, m), 5.41 (1 H, d, J=2.0 Hz, C=CH), 7.25~7.35 (5 H, m, arom. H).

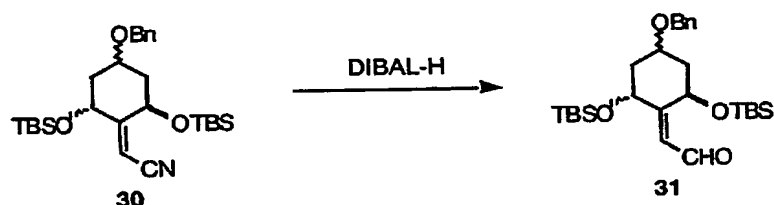
30b (主生成物、高極性異性体): ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.07, 0.08, 0.09, 0.11 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.60~1.73 (2 H, m), 2.22 (2 H, m), 3.85 (1 H, m, H-1), 4.57, 4.61 (each 1 H, d, J=12.1 Hz, PhCH₂), 4.94~5.00 (2 H, m, H-3, 5), 5.43 (1 H, d, J=1.5 Hz, C=CH), 7.25~7.33 (5 H, m, arom. H).

30 (混合物): MS m/z (%): no M⁺, 403 (47), 91 (100).

(実施例39) (aS*, 2R, 6R)-および (aR*, 2R, 6R)-[[4-ベンジルオキシ-2,6-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン]-アセタルデヒド (化合物31)

【0204】

【化54】



【0205】

-78℃に冷却した化合物30 (310 mg, 0.635 mmol, 30a : 30b =約1:2の混合物) の無水トルエン (3 ml) 溶液に、水素化ジ-iso-ブチルアルミニウム (763 μl, 0.763 mmol, 1.0 Mトルエン溶液) をゆっくりと加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え反応を終結させた後、混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物31 (288.5 mg, 93%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 2であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R体のいずれが主生成物かは判断で

きなかった。

【0206】

31a (マイナー生成物、低極性異性体): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.47 (2 H, m), 2.33, 2.44 (each 1 H, m), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.56 (2 H, s, PhCH_2), 4.69 (1 H, ddd, $J=11.8, 5.3, 1.7$ Hz), 5.53 (1 H, m), 6.16 (1 H, dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, C=CH), 7.26~7.36 (5 H, m, arom. H), 10.09 (1 H, d, $J=7.8$ Hz, CHO).

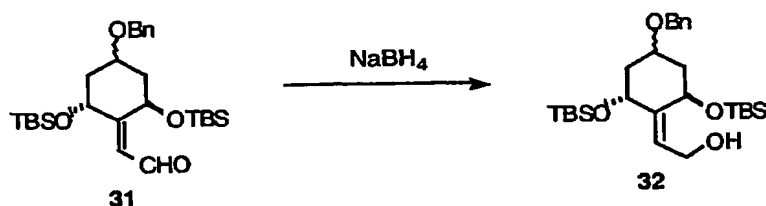
31b (主生成物、高極性異性体): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.88 (18 H, s, Si-tBu x 2), 1.78, 1.90, 2.04, 2.17 (each 1 H, m), 3.93 (1 H, m, H-1), 4.53, 4.58 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 4.61 (1 H, m), 5.12 (1 H, dd, $J=8.9, 4.3$ Hz), 5.88 (1 H, d, $J=7.7$ Hz, C=CH), 7.25~7.36 (5 H, m, arom. H), 10.49 (1 H, d, $J=7.7$ Hz, CHO).

31 (混合物): MS m/z (%): no M^+ , 449 (32), 433 (3), 358 (4), 341 (13), 325 (7), 317 (5), 209 (10), 91 (100).

(実施例40) ($a\text{S}^*, 2\text{R}, 6\text{R}$)-および($a\text{R}^*, 2\text{R}, 6\text{R}$)-[[4-ベンジルオキシ-2,6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン]-エタノール (化合物32)

【0207】

【化55】



【0208】

0℃に冷却したアルデヒド体である化合物31 (288 mg, 0.587 mmol, 31a : 31b =約1 : 2の異性体の混合物) のエタノール (1 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (26.6 mg, 0.704 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g

, 15%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物32 (283.3 mg, 98%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約2 : 1であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0209】

32a (主生成物、低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.008, 0.04, 0.10, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.55 (1 H, m), 1.68 (1 H, q, $J=10.8$ Hz), 2.08 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd, $J=10.0, 4.3$ Hz, H-1), 3.90 (1 H, tt, $J=10.0, 4.3$ Hz, H-1), 4.02 (1 H, ddd, $J=13.5, 9.2, 7.0$ Hz, CH_2OH), 4.34 (1 H, m, H-3, 5), 4.40 (1 H, m, CH_2OH), 4.54 (2 H, s, PhCH_2), 4.69 (1 H, dd, $J=10.8, 4.0$ Hz, H-3, 5), 5.62 (1 H, t, $J=5.8$ Hz, C=CH), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

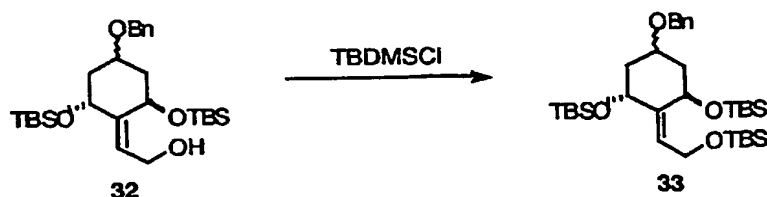
32b (マイナー生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.05 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.07 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.30~1.41 (2 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.38 (1 H, m), 3.94 (1 H, tt, $J=11.3, 4.3$ Hz, H-1), 4.23 (2 H, m, CH_2OH), 4.48 (1 H, m, H-3, 5), 4.53, 4.57 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 4.86 (1 H, m, H-3, 5), 5.70 (1 H, dt, $J=7.1, 1.8$ Hz, C=CH), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

32 (混合物) : MS m/z (%): no M^+ , 474 (8), 435 (3), 360 (1), 327 (25), 303 (8), 91 (100).

(実施例41) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチリデン]-シクロヘキシロキシメチル]-ベンゼン (化合物33)

【0210】

【化56】



【0211】

0℃に冷却した化合物32 (55 mg, 0.112 mmol, 32a : 32b =約2:1の異性体の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、イミダゾール (18.3 mg, 0.269 mmol) およびt-ブチルジメチルシリルクロリド (20.2 mg, 0.134 mmol) を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物33 (62 mg, 91%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約2 : 1であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

【0212】

33a (主生成物、低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.04, 0.051, 0.06 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.048 (6H, s, Si-Me x 2), 0.86, 0.88, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.57~1.68 (2 H, m), 2.02 (1 H, m), 2.10 (1 H, m), 3.86 (1 H, m, H-1), 4.36 (1 H, m), 4.38 (1 H, m, CH_2OTBS), 4.52, 4.55 (each 1H, d, $J=11.9$ Hz, PhCH_2), 4.63 (1 H, m), 4.65 (1 H, m, CH_2OTBS), 5.35 (1 H, m, C=CH), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

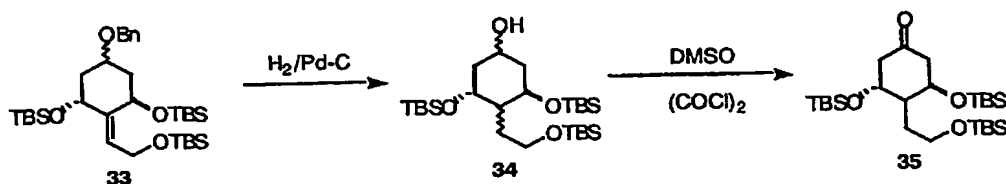
33b (マイナー生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.04, 0.053, 0.054 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.06 (6H, s, Si-Me x 2), 0.83, 0.88, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.30~1.40 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.36 (1 H, m), 3.93 (1 H, tt, $J=6.9, 4.3$ Hz, H-1), 4.24 (2 H, m, CH_2OTBS), 4.45 (1 H, m, H-3 or 5), 4.53, 4.56 (each 1H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 4.83 (1 H, m), 5.60 (1 H, td, $J=6.5, 1.8$ Hz, C=CH), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

33 (混合物) : MS m/z (%) : no M^+ , 591 (1), 549 (23), 474 (8), 441 (27), 417 (29), 285 (13), 91 (100).

(実施例42) 3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-シクロヘキサノン (化合物35)

【0213】

【化 57】



【0214】

化合物33 (116.5 mg, 0.192 mmol, 33a : 33b = 約2 : 1の混合物) のエタノール (5 ml) 溶液に、10%パラジウム付活性炭(11.7 mg)を加え、常温常圧下水素ガスと激しく攪拌した。21時間後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルにて洗浄、ろ液をまとめて溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、溶出部より化合物34 (42.7 mg, 43%)を得た。-78℃に冷却した二塩化オキサリル(9 μ l, 0.099 mmol)の無水塩化メチレン(0.3 ml)溶液に、ジメチルスルホキシド(14 μ l, 0.197 mmol)の無水塩化メチレン(0.3 ml)溶液を加え5分攪拌した後、化合物34 (42.7 mg, 0.082 mmol)の無水塩化メチレン(0.5 ml)溶液を加えた。-78℃で15分攪拌した後、トリエチルアミン(57 μ l, 0.358 mmol)を加え、-78℃で30分、更に室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物35 (38.0 mg, 89%, 化合物34からの収率)を単一化合物として得た。

【0215】

35: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (18 H, Si-Me x 6), 0.86, 0.87, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.69, 1.78 (each 1 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.96 (1 H, ddd, $J=13.1, 6.9, 3.1$ Hz, H-4), 2.30 (1 H, dd, $J=14.5, 6.9$ Hz), 2.45 (2 H, m), 2.62 (1 H, dd, $J=14.5, 4.0$ Hz), 3.67~3.80 (2 H, m, CH_2OTBS), 4.14, 4.38 (each 1 H, m, H-3, 5).

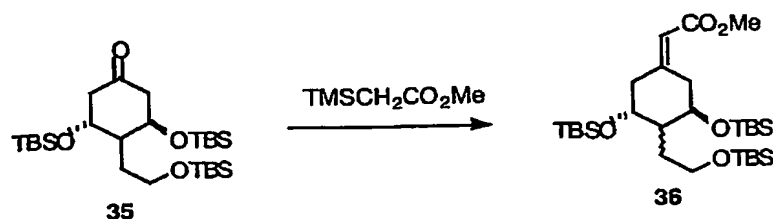
MS m/z (%): no M^+ , 459 (31), 327 (41), 195 (100).

(実施例43) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-シクロヘキ

シリデン]-酢酸 メチルエステル (化合物36)

【0216】

【化58】



【0217】

-78℃に冷却したジイソプロピルアミン(90 μ l, 0.641 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、n-ブチルリチウム (458 μ l, 0.641 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌した後、(トリメチルシリル)酢酸メチル(105 μ l, 0.641 mmol)を加えた。10分間攪拌後、化合物35 (165.7 mg, 0.321 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.3 ml)溶液をゆっくり加え、-78℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物36 (163.0 mg, 89%, 1 : 1の異性体の混合物)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

【0218】

36 (異性体の混合物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.84~0.89 (27 H, s, Si-tBu x 3), 1.58~1.77 (3 H, m, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.14 (1 H, m), 2.26 (1 H, m), 2.47 (1 H, dd, $J=13.4, 3.8$ Hz), 2.62, 2.70 (1 : 1) (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.62~3.73 (2 H, m, CH_2OTBS), 3.668, 3.674 (1 : 1) (3 H, s, COOMe), 3.90, 4.16 (each 1 H, H-3, 5), 5.65, 5.69 (1 : 1) (1 H, s, C=CH).

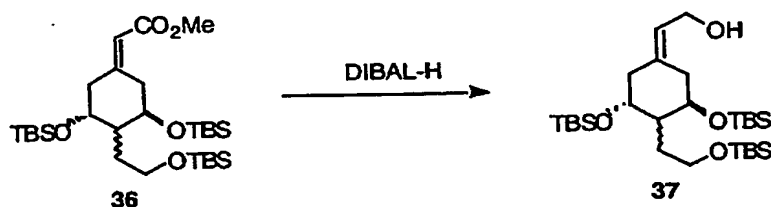
MS m/z (%): no M^+ , 557 (2), 515 (49), 483 (5), 425 (3), 383 (52), 351 (2), 309 (33), 277 (23), 251 (20), 177 (82), 73 (100).

(実施例44) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3, 5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-シクロヘキ

シリデン]-エタノール (化合物37)

【0219】

【化59】



【0220】

-78℃に冷却した化合物36 (163.0 mg, 0.284 mmol, 36a : 36b =約1 : 1の混合物)の無水トルエン(1.5 ml)溶液に、水素化ジ-iso-ブチルアルミニウム(853 μ l, 0.853 mmol, 1.0 Mトルエン溶液)を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物37 (143.0 mg, 92%, 1 : 1の混合物)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

【0221】

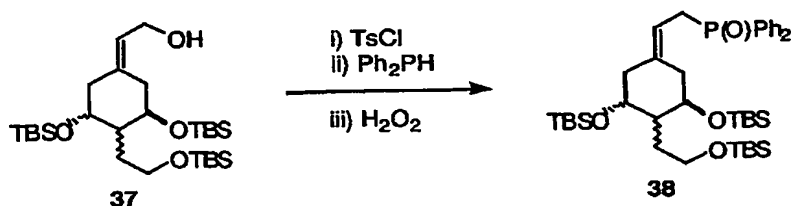
37 (異性体の混合物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.06 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.86~0.89 (27 H, s, Si-tBu x 3), 1.6~1.8 (3 H, m, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.00~2.24 (4 H, m, H-2, 6), 3.60~3.74 (2 H, m, CH_2OTBS), 3.78~3.91 (1 H, m), 4.02~4.18 (3 H, m, CH_2OH), 5.47, 5.51 (1 : 1) (1 H, t, $J=7.1$ Hz, C=CH)。

MS m/z (%): no M^+ , 487 (3), 469 (9), 459 (9), 394 (11), 355 (17), 337 (19), 263 (57), 211 (74), 171 (86), 131 (100), 73 (100)。

(実施例45) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3, 5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-シクロヘキシリデン]エチルジフェニルホスフィン オキシド (化合物38)

【0222】

【化60】



【0223】

0℃に冷却した化合物37 (97.8 mg, 0.179 mmol, 37a : 37b =約1 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、n-ブチルリチウム(141 μl, 0.197 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)と塩化p-トルエンスルホニル(37.6 mg, 0.197 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.3 ml)溶液とを順次加え、5分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン(62 μl, 0.358 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.5 ml)溶液を作り、0℃攪拌下で、n-ブチルリチウム(255 μl, 0.358 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)を加えたところ濃赤色になった。0℃に冷却した本濃赤色溶液を上記のトシル体溶液にゆっくり滴下し、反応混合物が赤色を呈するまで加えた。更に30分間攪拌し、水(50 μl)を加え反応を止めた。反応混合物の溶媒留去後、残渣を塩化メチレン(3 ml)で溶解し、10%過酸化水素水(4.5 ml)を加え0℃にて1時間攪拌した。反応液に2N亜硫酸ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 50%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物38 (110.5 mg, 84.0 %)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

【0224】

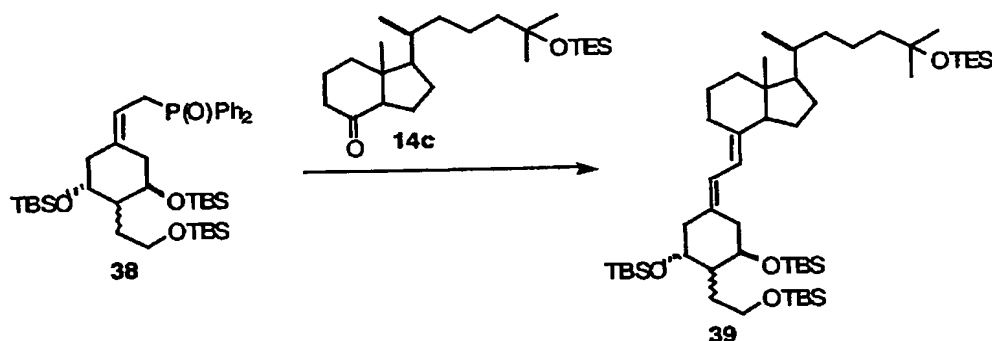
38 (異性体の混合物): ¹H NMR (CDCl₃) δ: -0.01~0.02 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.82~0.86 (27 H, s, Si-tBu x 3), 3.00~3.20 (2 H, m, CH₂PO), 3.56~3.75, 3.99 (3 H, m, CH₂OTBS, H-3 or 5), 3.77, 3.99 (ca. 1 : 1) (1 H, m, H-3 or 5), 5.24 (1 H, m, C=CH), 7.43~7.75 (10 H, m, arom H).
Mass m/z (%): no M⁺, 671 (100), 539 (63), 464 (15), 407 (21), 202 (53).

(実施例46) (20S)-1α-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2α-[[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-および(20S)-1α-(t-ブチルジメチルシリル)

ル)オキシ]-2 β -[[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物39a, 39b)

【0225】

【化61】



【0226】

-78℃に冷却した化合物38 (100.3 mg, 0.138 mmol, 38a : 38b= 約1 : 1の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (87 μ l, 0.138 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加え、15分後に、グランドマンケトン体である化合物14c (36.2 mg, 0.092 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78℃で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物39 (53.5 mg, 64 %) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する2 α -置換体である化合物39aと2 β -置換体である化合物39bとの比率は約1 : 2であった。尚、未反応原料である化合物14c (10.3 mg, 28%) と化合物38 (23.4 mg) とを回収した。

【0227】

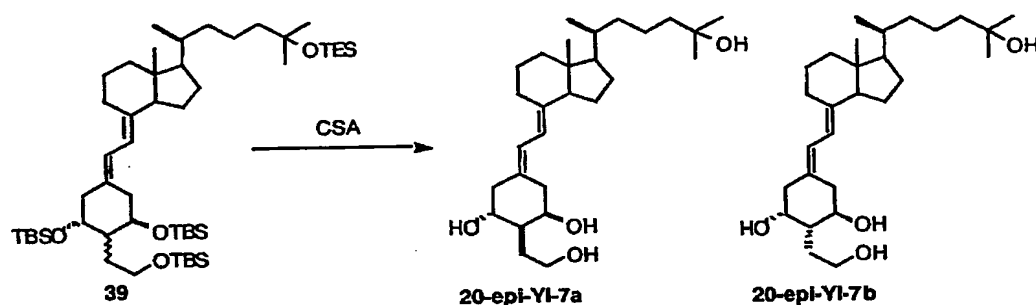
39: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.03~0.07 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, J=7.9 Hz, SiCH₂ x 3), 0.84~0.90 (30 H, Si-tBu x 3, overlapped with H-21), 0.94 (9 H, t, J=7.9 Hz, SiCH₂CH₃ x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.45, 2.58 (ca. 1 : 2) (1 H, m, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9)

, 3.60~3.73 (2 H, m, CH₂CH₂O), 3.79, 4.09 (each 1 H, m, H-1, 3), 5.81 (1 H, m, H-7), 6.12 (1 H, m, H-6).

(実施例47) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -(2-(ヒドロキシエチル))-および
 (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β -(2-(ヒドロキシエチル))-19-ノルビタミンD₃
 (化合物20-epi-YI-7a, 20-epi-YI-7b)

【0228】

【化62】



【0229】

化合物39 (53.5 mg, 0.059 mmol, 39a : 39b =約1 : 2の混合物) の無水メタノール (1 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (109.8 mg, 0.437 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g、3% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物20-epi-YI-7aおよび20-epi-YI-7bの混合物 (21.2 mg, 80 %) を得た。

【0230】

化合物20-epi-YI-7aおよび20-epi-YI-7bを含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 20% 水/メタノール, 8ml / min) にて分離精製し、化合物20-epi-YI-7a (6.3 mg) および化合物20-epi-YI-7b (11.5 mg) を得た。

【0231】

20-epi-YI-7a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, J=6.5 Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.17 (2 H, m, H-4, 10), 2.62 (1 H, dd, J=12.8, 4.4 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.85 (1 H, dd, J=14.2,

4.2 Hz, H-10), 3.70~3.80 (2 H, m, H-3, CH₂OH), 3.83 (1 H, m, CH₂OH), 4.06 (1 H, m, H-1), 5.82 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 245, 253, 262 nm.

20-epi-YI-7a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.33 (1 H, dm, J=13.5 Hz, H-4), 2.44 (1 H, br. d, J=13.5 Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, dd, J=13.0, 4.0 Hz, H-10), 3.63 (1 H, m, H-1), 3.74~3.84 (2 H, m, CH₂OH), 4.00 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.26 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 244, 252, 262 nm.

(試験例) ウシ胸腺ビタミンD受容体 (VDR) への結合実験

上記の実施例で合成された本発明の化合物について、ウシ胸腺由来のビタミンD受容体 (VDR) に対する結合能を試験した。

【0232】

結合試験はヤマサ醤油株式会社の操作マニュアルに従い、下記のように行なった。

【0233】

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (標準物質として使用) および化合物YI-1a, YI-1b, YI-2a, YI-3a, YI-3b, YI-4a, YI-4b, YI-5a, YI-5b, 20-Epi-YI-1a, 20-Epi-YI-1b, 20-Epi-YI-2a, 20-Epi-YI-3a, 20-Epi-YI-4a, 20-Epi-YI-4b, 20-Epi-YI-5a, 20-Epi-YI-5b, 20-Epi-YI-6a, 20-Epi-YI-6b, 20-Epi-YI-7a, 20-Epi-YI-7b, 20-Epi-YI-8a, 20-Epi-YI-8bのそれぞれについて、各種濃度のエタノール溶液 (サンプル) を調製した。すなわち、後の工程で調製される、受容体溶液とサンプルと [³H]1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃溶液との混合物における各化合物の最終濃度が、100 nM、30 nM、10 nM、1 nM、300 pM、100 pM、30 pM、10 pM、3 pM、1 pMとなるような希釈系列を作製した。

【0234】

凍結乾燥ウシ胸腺ビタミンD受容体 (Lot. No. 111931) をヤマサ醤油株式会社 (Choshi, Chiba, Japan) より購入し、使用直前に45 mLのリン酸緩衝液 (0.3 M KCl, 0.05 M K_2HPO_4 - KH_2PO_4 , pH 7.4) に溶解し、受容体溶液とした。

【0235】

化合物YI-1a、YI-1b、YI-2a、YI-3a、YI-3b、YI-4a、YI-4b、YI-5a、YI-5b、20-Epi-YI-1a、20-Epi-YI-1b、20-Epi-YI-2a、20-Epi-YI-3a、20-Epi-YI-4a、20-Epi-YI-4b、20-Epi-YI-5a、20-Epi-YI-5b、20-Epi-YI-6a、20-Epi-YI-6b、20-Epi-YI-7a、20-Epi-YI-7b、20-Epi-YI-8a、20-Epi-YI-8bまたは 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のサンプル 50 μ L と受容体溶液 500 μ L とをカルチャーチューブに入れ、2-3回ボルテックスにかけ、室温にて1時間プレインキュベーションした。各チューブに、50 μ Lに溶解した約10000 dpmの $[^3H]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を加え、2-3回ボルテックスにかけた後、4 $^{\circ}C$ (冷蔵庫内) にて18時間インキュベーションした。各チューブに200 μ LのDCC (デキストラン被覆チャコール、ヤマサ醤油株式会社より購入) を加えた後、4 $^{\circ}C$ にて30分間放置し、4 $^{\circ}C$ 、3000 rpmで15分間遠心分離を行なうことにより、受容体に結合した $[^3H]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と、遊離の $[^3H]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とを分離した。各チューブより500 μ Lの上清を取りバイアル瓶に入れ、10 mLの液体シンチレーター ACS-I (Amersham, Buckinghamshire, U.K.) と混合し、放射活性を測定した。

【0236】

1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のVDRへの結合性を1としたときの本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対結合活性を算出した。計算式は以下の通りである。

【0237】

$$X = y / x$$

X: 本発明の化合物のVDRへの相対的結合性

y: 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、 $[^3H]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

x: 本発明の化合物が、 $[^3H]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

表 1

化合物番号	相対結合活性
YI-1a	1/23
YI-1b	1/290
YI-2a	1/43
YI-3a	1/3
YI-3b	1/730
YI-4a	1/50
YI-4b	1/2000
YI-5a	1/26
YI-5b	1/820
20-Epi-YI-1a	1/2
20-Epi-YI-1b	1/5
20-Epi-YI-2a	2
20-Epi-YI-3a	1
20-Epi-YI-4a	1/20
20-Epi-YI-4b	1/1000
20-Epi-YI-5a	1/5
20-Epi-YI-5b	1/10
20-Epi-YI-6a	1
20-Epi-YI-6b	5
20-Epi-YI-7a	1
20-Epi-YI-7b	1/5
20-Epi-YI-8a	1.6
20-Epi-YI-8b	1/50

【 0 2 3 8 】

【発明の効果】

本発明の一般式 (I) および (IV) で表される化合物は新規化合物であり、細胞の分化に異常を伴う疾患等に使用する医薬として有用である可能性がある。

また、本発明の化合物は、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）の代謝の研究において有用な試薬となる可能性がある。

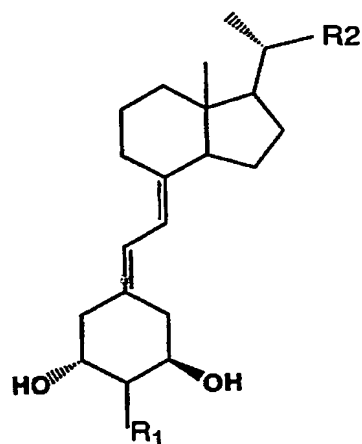
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規な2,2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



式 (1)

(式中、

R 1 および R 2 は、同一または異なって、水酸基等を表し、Aは無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基等を表す)
で表される化合物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 特願 2003-024183
受付番号 50300159470
書類名 特許願
担当官 第六担当上席 0095
作成日 平成15年 2月 5日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000003311
【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号
【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】 100089705
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町
ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 社本 一夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町
ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 増井 忠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町
ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町
ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町
ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所

次頁有

認定・付加情報（続き）

【氏名又は名称】 富田 博行
【選任した代理人】
【識別番号】 100111420
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町
ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】 金本 恵子

次頁無

特願2003-024183

出願人履歴情報

識別番号

[000003311]

1. 変更年月日

1990年 9月 5日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名

中外製薬株式会社